

JACQUES BLAIZOT, Pharmacien
né à Paris, le 6 décembre 1906.

Thèse pour le Doctorat en médecine
(Diplôme d'État)

83

LA VACCINATION
CONTRE LE TYPHUS EXANTHÉMATIQUE;
EXPOSÉ DE LA MÉTHODE
PAR VIRUS VIVANT BILIÉ.

Président : M. E. BRUMPT
Professeur

IMPRIMERIE DE MONTLIGEON
LA CHAPELLE-MONTLIGEON (ORNE)

—
1935



Digitized by the Internet Archive
in 2026

D^r JACQUES-PIERRE BLAIZOT

Pharmacien

LA VACCINATION
CONTRE LE TYPHUS EXANTHÉMATIQUE;

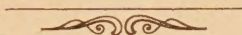
EXPOSÉ DE LA MÉTHODE
PAR VIRUS VIVANT BILIÉ.

D^r JACQUES-PIERRE BLAIZOT

Pharmacien

LA VACCINATION
CONTRE LE TYPHUS EXANTHÉMATIQUE;

EXPOSÉ DE LA MÉTHODE
PAR VIRUS VIVANT BILIÉ.



IMPRIMERIE DE MONTLIGEON
LA CHAPELLE-MONTLIGEON (ORNE)

—
1935



A la Mémoire
de mon Grand-Père, Ludovic BLAIZOT
pharmacien.

A MON PÈRE
avec toute ma
reconnaissante affection.

A MA MÈRE
A MA FEMME

A mon Oncle
le Docteur Ludovic BLAIZOT
*pour l'affectueux soutien
qu'il m'a toujours donné
et sur lequel
je compte encore.*

A mon Oncle
le Docteur Georges BLANC
Directeur
de l'Institut Pasteur du Maroc
M. A. M.
*qui m'a initié à ses travaux
dont cette thèse est inspirée
avec ma
très affectueuse amitié.*

Au Professeur E. BRUMPT,
Professeur de Parasitologie
à la Faculté de Médecine de Paris

M. A. M.

*qui m'a fait l'honneur
de bien vouloir accepter la présidence
de cette thèse.*

LE DOYEN. ROUSSY.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale.	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.	{ BEZANCON.
	{ CARNOT.
	{ CLERC.
	{ Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des mala- dies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	{ GOSSET.
	{ GRÉGOIRE.
	{ LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	{ COUVELAIRE.
	{ JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHIERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose.	N...
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	{ OLIVIER.
	{ VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Étienne)	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI	Neurologie et Psychiâtrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens.

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI.	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE		BROCO.	
AUBERTIN.		CADENAT	
BRULÉ.		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER. . . .	
CHIRAY.		MOCQUOT	
DONZELOT.		MOÛRE	
DUVOIR.		QUENU	
HARVIER		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT			
SÉZARY.			

MM.	
ECALLE.	Clinique obstétricale.
GUÉNIOT	
LE LORIER.	
LÉVY-SOLAL	
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

INTRODUCTION

Quand on parle du Typhus exanthématique, on pense tout de suite aux grandes épidémies que l'histoire moderne rapporte. Sans faire un retour en arrière jusqu'à la peste de Carthage qui fut du Typhus, on imagine dans les temps présents les troupes anglo-françaises décimées par cette maladie sous les murs de Sébastopol; on se souvient, parce que c'était hier, que, pendant la guerre 1914-18, toutes les nations bellicérantes en souffrirent, que ce fut du côté des Alliés ou au contraire chez leurs adversaires. Pendant ces quatre années, l'Europe paya au Typhus un tribut de près d'un million de morts.

Mais en même temps on pense que ces jours tristes sont passés; que le Typhus ne se signale plus que par de très petites apparitions sporadiques; qu'à ce moment-là même, il suffit de faire un peu de prophylaxie du pou pour que tout disparaisse.

Or, c'est une erreur : le Typhus demeure d'une actualité saisissante. Pour s'en convaincre facilement, il n'y a qu'à feuilleter une revue statistique; voici ce qu'on y trouve :

TYPHUS EXANTHÉMATIQUE du 1^{er} janvier au 15 septembre 1934.

PAYS	NOMBRE DE CAS	MORTS
Congo belge.....	900	120
Égypte.....	7.660	1.050
Afrique du Sud.....	4.900	470
Chili.....	5.725	non communiqué
Guatémala.....	143	42
Mexique.....	256	78
Perse.....	1.082	157
U. R. S. S.....	30.000	non communiqué
Pologne.....	3.800	240
Roumanie.....	2.000	216
Yougo-Slavie.....	2.100	140

Voici seulement les pays les plus touchés; aucun cependant n'est épargné.

Aussi, est-ce une conclusion directe de penser que la prophylaxie du pou, qui théoriquement est d'une valeur absolue, est pratiquement une façon un peu illusoire de protéger du Typhus. Il suffit au cours d'une destruction systématique d'oublier quelques poux pour que trois semaines plus tard tout soit à recommencer. Cela n'infirmes en rien la valeur de cette prophylaxie et la nécessité de l'appliquer le mieux possible.

Il existe une autre manière de faire de la prophylaxie : la vaccination; ce n'est pas nouveau, mais jusqu'alors ce n'était pas d'une grande sécurité non plus.

J'ai participé, au Maroc, sur l'invitation du Dr Georges Blanc à une expérience de vaccination par une méthode nouvelle dont il est l'auteur : il s'agit de la vaccination par virus vivant bilié, qui représente un progrès remarquable, étant une méthode de prophylaxie absolument sûre.

C'est pourquoi il m'a paru intéressant, après un rappel succinct de la plupart des méthodes d'immunisation contre le Typhus, d'exposer cette méthode, non pas en rapportant les idées qui l'ont fait naître, les difficultés sans nombre qu'elle a rencontrées, les alternatives d'échecs et d'espairs qu'a connues son auteur jusqu'à sa mise au point définitive, mais au contraire du point de vue technique : en essayant de montrer que cette méthode, si elle est sortie d'un laboratoire d'études, ne lui appartient plus, qu'elle peut facilement être appliquée par des médecins non spécialisés; que sa mise au point ne présente pas de danger, nécessite peu de moyens, assure une immunité très forte et de longue durée.

Enfin, je dirai quels sont ses premiers résultats.

PREMIÈRE PARTIE

HISTORIQUE DE LA VACCINATION

CONTRE LE

TYPHUS EXANTHÉMATIQUE

L'IMMUNITÉ

Parallèlement à toutes les recherches dont le Typhus a été l'objet, celles plus spéciales qui se rapportent à son immunité ont été la préoccupation dominante d'un grand nombre de chercheurs.

Je vais essayer de montrer comment les progrès dans cette voie ont été faits, ce qui les a entravés, ce qui les a favorisés. Sans pouvoir la reprendre à son origine, qui demeure très obscure, je m'efforcerai cependant de faire l'historique, d'une façon aussi complète que possible, de cette immunité qui est la base même de ce travail.

C'est MOTCHOUKOWSKY qui semble avoir apporté les premiers éclaircissements et après lui, OTÉRO; puis, plus tard, HAMDI. Ils purent montrer que l'immunité, individuelle et naturelle était vraiment exceptionnelle, mais que c'était le plus souvent, pour ne pas dire régulièrement, la conséquence directe d'une atteinte de Typhus, passée inaperçue ou non diagnostiquée durant l'enfance. Ces auteurs firent ces remarques après avoir observé qu'en cours d'épidémie nombre de personnes restaient indemnes, quoique souvent et longtemps exposées à la contagion, et que de plus l'inoculation de sang de typhiques demeurait sans résultat chez beaucoup d'individus.

MARTINI considère même que le Typhus n'est pas plus grave pour les enfants que la rougeole. C'est également l'avis de NICOLLE et CONSEIL, qui assurent que, chez le jeune enfant, l'atteinte de Typhus est fréquente, mais reste toujours d'une extrême légèreté; ceci n'est pas un fait unique, car des observations du même ordre ont été faites dans la fièvre jaune. NICOLLE et CONSEIL ont même pu déceler l'atteinte de Typhus par la courbe fébrile chez des enfants vivant en milieu épidémique. De plus, chez l'un d'eux, ils firent une prise de sang et purent donner à un singe une maladie typique. La sensibilité demeure cependant liée à la race, au sexe, à l'état de nutrition et à l'alimentation, comme on l'a souvent dit sans le démontrer.

Concurremment se poursuivaient des recherches expérimentales sur animaux de laboratoire. ANDERSON et GOLDBERGER sur le singe, NICOLLE sur le singe et le cobaye, DA ROCHA LIMA sur le cobaye réussissaient à montrer que, chez ces animaux, l'immunité naturelle est exceptionnelle. Ces auteurs purent transmettre la maladie et vérifier l'immunité qu'elle confère.

Une attaque typique de Typhus confère une immunité forte et durable. C'est une expérience universelle, vieille, qui s'affirme elle-même et qui n'a pas besoin d'explications ultérieures. Les exceptions à cette règle ne sont pas encore démontrées avec certitude. L'exacte durée de cette immunité fut longtemps mal connue; il semble aujourd'hui qu'elle soit définitive.

Donc, le Typhus, comme la plupart des maladies, n'atteint l'homme qu'une seule fois. Pour les atteintes atypiques, légères ou abortives, cette règle est de même valeur. Il faut, toutefois, faire la preuve de telles atteintes qui comporte nombre de difficultés et de sources d'erreurs. Car, si l'on pouvait penser que des atteintes de Typhus légères, demeurant même inconnues, ne donnaient pas

une immunité absolue, on ne serait pas éloigné de croire qu'un individu immunisé par un Typhus sévère, manifeste, peut cependant être le siège d'une deuxième atteinte légère et indigestible.

Et cependant, en faveur d'une immunité relative parlent les exceptions constatées pendant la guerre 1914-1918, où l'on a vu que des habitants originaires de régions à Typhus étaient nettement plus réfractaires à l'égard du Typhus que les individus originaires d'un pays sans Typhus. Or, il est probant que l'immunité contre le Typhus n'est pas héréditaire. Cela a été d'ailleurs très clairement démontré par les recherches que NICOLLE, que DA ROCHA LIMA, que BLANC ont faites sur cobayes.

Chez les animaux également, une maladie typique donne l'immunité. C'est la conclusion des travaux de NICOLLE, de RICKETTS et WILDER, de GAVINO et GIRARD, d'ANDERSON et GOLDBERGER, qui expérimentèrent sur singes et de DA ROCHA LIMA qui le fit sur cobaye. Ceci fut constaté au cours d'inoculations de divers matériels virulents. Toutefois, ces expériences ne furent pas unanimes et ainsi NICOLLE et CONSEIL eurent un singe qui fit deux maladies, dont la première fut très légère et de courte durée. DA ROCHA LIMA signale, lui, un cobaye qui fit deux courbes de température très distinctes et typiques au cours de chacune desquelles la virulence du sang fut prouvée par passage.

Des travaux de Ch. NICOLLE et CONSEIL, il résulte que, chez les animaux, l'immunité acquise est vite installée et de longue durée. Ils signalent que quatre jours après la défervescence, du sang de singe pût être injecté impunément. Deux singes ne réagirent pas à l'inoculation virulente quinze mois après la maladie. ANDERSON et GOLDBERGER signalent un cas analogue chez un *Macacus Rhésus*. Mais voici une expérience d'ANDERSON et GOLDBERGER qui aide à la compréhension de la valeur des preuves d'immunité sur animaux :

Sur 46 singes ayant reçu du sang de Typhus, 8 ne furent pas malades; sur ces 8, 4 devinrent malades après une deuxième injection. Deux des restants furent infectés au cours d'un troisième essai et avec une dose inférieure à la moitié de la précédente dose. Le dernier reçut en tout 8 injections (14 cc. de sang) sans pouvoir présenter une réaction.

De ces essais et de ceux que fit plus tard DA ROCHA LIMA, il découle qu'en cas d'échec avec du virus vivant, la preuve de l'immunité n'est pas faite; une seconde tentative pourra être couronnée de succès. En dépit de tout ceci, les cas d'immunité au cours des travaux de recherches sont des exceptions; l'utilisation de ces cas d'espèce est sans sécurité, ils ne portent pas ombrage à la valeur de la preuve d'immunité.

Un cas n'est pas une preuve; il faut des preuves en série avant de pouvoir affirmer.

Après ces aperçus assez généraux sur les difficultés qu'on a rencontrées dans l'étude du Typhus, je crois qu'il me faut brièvement dire l'ordre qui va être suivi dans cet exposé et qui ne respecte pas constamment la chronologie. Ce sera :

1^o L'immunité et les méthodes de vaccination chez les animaux;

2^o Les méthodes de vaccination chez l'homme :

- a) Vaccins tués.
- b) Vaccins mixtes. — Vaccin-Sérums.
- c) Vaccins vivants.

L'IMMUNITÉ ET LES MÉTHODES DE VACCINATION CHEZ LES ANIMAUX

Vaccination par sang total :

C'est NICOLLE et CONSEIL qui, les premiers, constatèrent que le singe devait faire une maladie grave pour être immunisé. Puis ANDERSON et GOLDBERGER montrèrent que, pour qu'il y eût immunité, il fallait que l'inoculation de sang ou de sérum virulent fut suivie de fièvre. Voici une de leurs expériences :

Sur 13 singes qui avaient été inoculés avec du sang virulent sans faire de fièvre, 11 contractèrent la maladie après une deuxième inoculation. Sur 5 ayant, sans manifestation fébrile, supporté une deuxième inoculation, 3 devinrent malades après une troisième.

Dès qu'on eût appris à manier le virus, on voulut vacciner : en 1910, GAVINO et GIRARD injectèrent à 3 singes du sang de typhiques chauffé à 55° pendant 15 minutes. A la première épreuve faite ensuite avec du sang virulent, 2 firent la maladie.

Les essais voisins et presque simultanés d'ANDERSON et GOLDBERGER se servant de sang chauffé 5 minutes à 55° ou 5 minutes à 60° ne furent pas suivis d'immunisation.

Une tentative de NICOLLE et CONSEIL avec du sang virulent chauffé 15 minutes à 50° fut également un échec.

Vinrent ensuite trois nouveaux essais d'ANDERSON et GOLDBERGER avec du sang séché, ce qui n'immunisa pas le singe. Ils essayèrent ensuite du sang gelé et conservé

15 jours à la glacière, mais ce fut également sans succès. Jusqu'ici, que des échecs.

Un léger progrès devait venir de HAMDI au cours d'expériences entreprises pour vacciner l'homme. Ces recherches de HAMDI seront exposées dans le chapitre concernant les essais de vaccination humaine. Tous les points qui furent acquis grâce à cet auteur turc furent ensuite vérifiés sur animaux, entre autres par DA ROCHA LIMA sur cobayes. Ce savant allemand ayant répété point par point dans son laboratoire les expériences de HAMDI, mais en les faisant sur cobayes et en se servant de mêmes doses que pour l'homme, tous ses animaux tombèrent malades comme les témoins au cours du contrôle d'immunité.

En 1918, MOELLERS et WOLFF prônèrent une vaccination en deux temps également avec du sang chauffé formolé à 0,2 %. Les résultats sur le cobaye furent presque nuls, lorsqu'on fit le contrôle d'immunité avec du sang virulent. Les auteurs confessent que sur l'homme la vaccination donne un résultat très incertain.

Vaccination par sérum :

Presqu'en même temps qu'HAMDI communiquait ses recherches et ses résultats, Ch. NICOLLE publiait une première méthode d'immunisation de l'homme et des animaux où il proposait d'employer le sérum de malades (hommes ou animaux) séparé du caillot afin d'avoir un agent peu virulent qui permette d'immuniser sans donner la maladie.

Cette méthode sera également exposée en détail plus loin au chapitre des vaccinations humaines; essayée sur animaux, elle démontra que sans réaction il n'y avait pas d'immunité apparente.

Vaccination par organes de cobayes :

C'est G. BLANC qui le premier essaya en 1915, à Nich, de vacciner au moyen d'organes virulents de cobaye.

Ayant collaboré avec NICOLLE avant la guerre 1914-18 il savait que les organes de cobaye contiennent beaucoup de virus pendant la période fébrile et qu'ils représentent un agent virulent d'une richesse constante. Il sacrifiait des cobayes au 4^e jour de leur maladie, prenait la rate, les reins et les surrénales et les broyait jusqu'à obtention d'une émulsion (1 gr. d'organes + 1 cc. de sérum physiologique) qu'il chauffait à 55° pendant 30 minutes. Dans cette expérience que les circonstances abrégèrent, G. BLANC injectait 1 cc. en une seule fois à chaque cobaye. Quoiqu'on ne puisse juger d'après ses résultats, cet essai avait une grande signification, car l'idée d'employer des organes de cobayes permettait d'avoir un agent virulent plus maniable. Elle fut d'ailleurs utilisée peu de temps après par NICOLLE et BLAIZOT pour leur préparation de sérum thérapeutique sur équidés.

En 1917, DA ROCHA LIMA en proposa une variante, remplaça seulement l'action de la chaleur à 55° pendant 30 minutes par une addition de 0,50 % de phénol et un repos de huit jours; l'émulsion perdait également sa virulence mais se conservait mieux. L'injection se faisait en deux temps : d'abord 2 cc., puis 4 jours plus tard 3 cc. DA ROCHA LIMA ne remarqua pas de réaction, mais négligea de contrôler la vaccination.

1928 devait être une date importante dans l'histoire des Typhus puisque MOOSER marquait le premier pas dans l'étude d'une maladie voisine, mais différente du Typhus exanthématique de l'ancien Monde : le Typhus murin. Cette maladie sera étudiée plus loin avec soin pour montrer tout le parti qu'on en a tiré dans la recherche de la vaccination par vaccin vivant contre le Typhus historique ou épidémique. De l'étude du Typhus murin sortit également une méthode d'immunisation par vaccin tué : celle de ZINSSER et CASTANEDA; utilisée par ces auteurs pour vacciner des cobayes ils en eurent de bons

résultats. Elle fut ensuite appliquée à l'homme surtout par CASCO; étant donné que c'est avant tout l'expérience de ce dernier auteur qui a illustré la méthode, son exposition sera faite parmi les vaccinations humaines par vaccin tué.

KEMP fit aussi un vaccin assez semblable à celui de ZINSSER et CASTANEDA avec une émulsion de vaginales formolée à 2 ‰. Il faisait 4 injections intra-péritonéales; chacune était suivie d'une courte fièvre. L'immunité se montrait très solide, mais KEMP ayant remarqué que son vaccin conservé quatre semaines avant usage n'immunisait plus, avait émis l'hypothèse que le formol ne tuait pas le virus; il faisait état à l'appui de cette idée que l'injection vaccinante était suivie d'une petite élévation de température.

On peut enfin citer l'essai de PARADA qui, avec du vaccin de ZINSSER et CASTANEDA, protégea la moitié d'un lot de cobayes contre le Typhus exanthématique, souche tunisienne.

Tout récemment TZEKHNOWITZER et PALANT étudiant un vaccin préparé à partir de la substance cérébrale de cobayes infectés, constatèrent que chez les animaux convalescents, c'est-à-dire ayant déjà fait un Typhus expérimental typique, l'immunisation n'était pas constante; ils se montrèrent sensibles à une nouvelle injection.

Ce fait nouveau est à rapprocher d'une constatation citée plus haut de Ch. NICOLLE qui eût un singe qui fit deux maladies, une légère, une forte.

Vaccination avec des poux.

En même temps que DA ROCHA LIMA tentait ses premières vaccinations avec des organes de cobayes, il faisait les premiers essais avec des poux. Il prépara à partir de ceux-ci un antigène dont il se servit pour vacciner et pour tenter de produire un sérum thérapeutique.

Les poux, en grande quantité, demeuraient sur des

typhiques pendant 3 à 5 jours; puis broyés, mis en suspension dans le sérum physiologique à raison de 0,1 cc. par pou; l'émulsion était fine et homogène. La virulence était contrôlée par injection au cobaye; additionné de 0,50 % de phénol, le vaccin ainsi obtenu était conservé à la température de la chambre. Afin d'éliminer avant de faire le vaccin tous les germes parasites, les poux étaient lavés avec une solution à 1 % de sublimé dans l'alcool à 60°, puis avec de l'alcool à 60° pur, puis avec de l'eau stérile et enfin séchés sur buvard.

DA ROCHA LIMA vérifia tout d'abord sa méthode sur animaux, où elle se montra supérieure à toutes les autres qui avaient été proposées. Il l'essaya ensuite sur l'homme où elle se montra inoffensive; n'osant pas opérer de contrôle de vaccination, DA ROCHA LIMA insistait surtout sur les nouvelles combinaisons qu'elle pouvait apporter aussi bien dans la prophylaxie que dans le traitement du Typhus; par exemple : 1° virus-vaccin (poux broyés ou antigène de DA ROCHA LIMA) + sérum immunisant (NICOLLE et BLAIZOT); 2° antigène de BLANC + sérum de NICOLLE et BLAIZOT; 3° préparation d'un sérum immunisant sur cheval avec l'antigène de DA ROCHA LIMA.

Je ne ferai que rappeler cette méthode dans le chapitre des vaccinations humaines, car l'auteur lui-même considéra surtout son application aux animaux et que de plus elle ressemble fort (tout en étant antérieure) à la vaccination de WEIGL, qui y sera étudiée en détail.

DYER et ses collaborateurs firent, eux aussi, un vaccin avec des puces de rats broyées. L'émulsion était phénolée et mise au repos 5 jours; à assez forte dose, elle put empêcher le développement de la lésion scrotale chez le cobaye soumis, 3 semaines après la vaccination, à une dose infectante de virus mexicain.

IMMUNISATION PASSIVE

En même temps que se poursuivaient toutes ces recherches sur l'immunité active et la vaccination, d'autres non moins intéressantes eurent pour objet l'immunité passive et la sérothérapie.

Après quelques échecs de différents auteurs qui essayèrent le sérum de convalescents chez l'homme et dont il sera question plus loin, NICOLLE et CONSEIL reprirent cet essai sur animaux et obtinrent un effet immunisant certain.

Avec du sérum recueilli 9 jours après la chute de la température, ils réussirent à protéger 2 singes contre une injection infectante de virus faite 6 heures et 24 heures plus tard. Cette expérience répétée avec du sérum de convalescent pris 27 jours après la guérison, donna le même résultat.

Le sérum d'un chimpanzé ayant fait le Typhus 3 mois avant, a pu chez un congénère retarder l'incubation, mais n'a pas pu éviter la maladie. On peut rapprocher de ceci un essai de GAVINO et GIRARD injectant sans dommage à un *rhésus*, simultanément 10 cc. de sérum de convalescent et 6 cc. de sang infectant. Dans toutes ces expériences, les témoins furent malades.

SÉROTHÉRAPIE DES ANIMAUX

La sérothérapie a été très peu expérimentée et employée chez les animaux; sans doute pour les difficultés et le coût de la production du sérum. Par contre chez l'homme, elle a été l'objet de nombreux travaux.

On ne connaît guère chez les animaux que l'action du sérum de convalescents.

D'après NICOLLE et CONSEIL, le sérum de convalescents chez le singe gravement malade fait tomber la température très rapidement en même temps que l'état général s'améliore.

VACCINATION HUMAINE

ÉTIOLOGIE DU TYPHUS

Vacciner l'homme contre une maladie dangereuse est un problème vraiment passionnant.

Ce souci de beaucoup de chercheurs a été rendu au départ extrêmement difficile, par le mystère de l'étiologie du Typhus. Sans vouloir reprendre en entier cette question considérable, il me faut citer toutefois les plus notables erreurs qui ont été commises et qui ont eu comme corollaire un vaccin jamais spécifique et toujours inefficace.

GOTSCHLICH, en 1903, trouva un protozoaire endoglobulaire dans six cas de Typhus.

GALESESCO et STALINESCO eurent des hémocultures positives 6 fois sur 24, au cours de l'épidémie de Typhus de 1906 à Bucarest, mais ne retrouvèrent pas un germe constant.

KLONDITZKY, observant une épidémie dans la région d'Astrakan, isole un *Bacillus violentus*, auquel il impute le Typhus.

RABINOVITCH, en 1908, à son tour trouva un bacille vite abandonné.

WILSON, en 1910, trouva un diplocoque auquel il donne seulement la valeur d'un microbe de sortie.

MÜLLER identifie ensuite un bâtonnet ovoïde, mais dont les propriétés peu pathogènes lui font penser qu'il vit en symbiose avec le vrai agent causal.

Le *Bacillus Typhi Exanthematici*, découvert par PLOTZ et OLITZKY, confirmé ensuite par CALDWELL, POPOFF, puis par PRZYGODE, nié par contre par FOULERTON, MAC COY

et NEILL, eût plus de renommée. Les auteurs, à tort, en firent un vaccin, conseillé par PENFOLD, auquel ils soumi-
rent une partie de l'armée serbe en 1915. Cet instant de gloire fut sans lendemain.

GOLDENSTEIN, en 1916, croit découvrir l'agent causal sous forme d'un *coccus* à Gram négatif, pathogène pour le cobaye.

FUTAKI, un an plus tard, incrimine un Spirochète res-
semblant au *Treponema pallidum*.

La découverte du *Proléus X19* par WEIL et FÉLIX, retrouvé ensuite par ZEISS, qui donne la réaction si employée depuis pour le diagnostic du Typhus, fut utilisée pour faire un vaccin, d'abord celui de WEIL et BREINL, puis celui d'HILGERMANN et ARNOLDI, enfin celui de FRIEDBERGER. Le vaccin ne protégea pas; le rôle du *Proléus* fut plus tard précisé, ainsi que la valeur de la réaction d'agglutination qu'il donne avec le sérum de typhiques.

La dernière erreur en date à citer est celle de KRITSCH qui, en 1925, isola sur milieu à la rate un coccobacille donnant les lésions caractéristiques du Typhus.

Pendant que toutes ces erreurs se faisaient jour, des travaux étaient entrepris dans la vraie voie par RICKETTS et WILDER en premier, puis par NICOLLE et ses collaborateurs, VON PROWAZEK plus tard, et enfin DA ROCHA LIMA.

Beaucoup d'auteurs retrouvèrent ensuite les corpuscules intra-leucocytaires décrits par DA ROCHA LIMA sous le nom de *Rickellisia Prowazeki*.

La présence constante de ces *Rickellisia* dans tout cas de Typhus ne suffit pas pour affirmer qu'il s'agit de l'agent causal; il y a de fortes présomptions en faveur de cette hypothèse; mais elles peuvent être également des véhicules du virus ou encore de simples témoins de la maladie.

Les recherches expérimentales sur le Typhus avaient précédé la découverte de ce parasite.

Parmi celles qui se rapportent à la vaccination préventive, quelques-unes ont été déjà décrites dans le chapitre précédent; je n'y reviendrai que lorsque ces techniques auront été secondairement appliquées à l'homme; de même que j'ai déjà dû citer quelques-unes d'entre elles qui vont être exposées maintenant.

VACCINS TUÉS

Parmi les vaccins tués, il en est deux préparés l'un et l'autre à partir de *Rickettsia* qui ont connu un grand succès : celui de WEIGL et celui de ZINSSER et CASTANEDA.

Mais avant ceux-ci quelques essais avaient été tentés sur l'homme avec du virus tué par la chaleur; un des premiers en date fut celui de HAMDI.

Sang chauffé.

Les expériences faites par HAMDI reprenant les travaux vus plus haut, de GAVINO et GIRARD, ANDERSON et GOLBERGER, NICOLLE et CONSEIL, sur l'action immunisante du sang chauffé, furent un peu plus heureuses grâce à la modification qu'il y apportait.

Il eût l'idée de répéter l'inoculation qui, faite une seule fois, avait échoué sur les animaux, ne donnant à ceux-ci ni maladie ni immunité.

Voici comment TEWFIK SALIM procède suivant les données de HAMDI : il se sert de sang défibriné pris sur des malades pendant l'exanthème et inactivé par une heure à 60°.

Ce sang injecté à raison de 5 cc. par personne et par voie sous-cutanée, s'est montré inoffensif et d'une efficacité vaccinnante quasi-nulle. Et pourtant si, dans les semaines qui suivirent ces essais, les vaccinés, vivant en plein terrain épidémique s'infectèrent également, ils firent néanmoins des atteintes bénignes de Typhus.

Encouragé, HAMDI modifia sensiblement la méthode; au lieu de vacciner en une seule fois, il opéra en trois fois, d'abord une injection de 1 cc., 4 jours plus tard 2 cc., et 3 jours plus tard encore, 3 cc. La méthode d'obtention du sang-vaccin était identique à celle de TEWFIK SALIM; HAMDI y apporta 2 modifications heureuses :

1^o En secouant vivement le sang au cours de son refroidissement, ce qui émulsionnait mieux le virus.

2^o En préparant son « sang protecteur sensibilisé » par mélange d'une partie de sang pris pendant la période fébrile, et de 2 parties de sang pris pendant la période post-fébrile.

Cette méthode de HAMDI eût un grand retentissement d'autant plus que ce savant était à même de faire des expériences de vaccination sur l'homme.

19 condamnés à mort, volontaires moyennant la grâce, furent vaccinés par les soins de HAMDI : aucun ne tomba malade ensuite par injection de 5 cc. de sang virulent pris pendant la période d'exanthème. La preuve cependant manque de force, l'auteur ayant négligé de vérifier la virulence du sang ou sur l'homme ou sur les animaux. En une autre circonstance, 56 % seulement d'hommes non immunisés réagirent fébrilement à l'inoculation de sang virulent. Ce manque de contrôle éclate dans les recherches de HAMDI, d'autant plus que ses brillants succès n'ont pas seulement été obtenus avec du matériel spécifique de Typhus, mais également avec du sérum de peste bovine : ainsi, sur 24 personnes traitées avec du sérum de peste bovine (1^{re} injection 5 cc., 4^e jour 7 cc., 9^e jour 10 cc.), 3 personnes devinrent malades quand on contrôla leur immunité. Du reste, c'est ce manque de contrôle d'immunité au cours des 160 essais de vaccination qu'il a fait, qui enlève toute valeur à ses si beaux résultats.

Vaccin pou.

Je ne fais que rappeler ici la méthode de DA ROCHA LIMA, qui ne fut qu'accessoirement essayée sur l'homme; elle présente l'avantage au point de vue historique d'avoir devancé celle de WEIGL que je vais maintenant exposer en détail.

MÉTHODE DE WEIGL

origine
de la
méthode

La Pologne avait été très gravement éprouvée pendant la grande épidémie de Typhus de 1917-18 et même l'épouillage systématique s'était montré insuffisant, puisque 300 médecins et plusieurs centaines d'infirmiers étaient morts. Les méthodes d'immunisation antérieurement parues s'étaient montrées souvent sans sécurité.

Aussi, sans doute inspiré par les travaux de DA ROCHA LIMA, WEIGL, dès 1920, confirmé de plus par l'opinion de WOLBACH, d'ANIGSTEIN, considéra *Rickettsia Prowazeki* comme l'agent infectieux du Typhus; il le retrouva dans l'intestin du pou et eût l'idée, après la défaillance de tous les autres milieux de culture, de le cultiver dans ce même intestin des poux. Il constata peu de temps après que l'intestin de pou infecté était entièrement bourré de *Rickettsia* et qu'un tel intestin fournissait une gouttelette d'une émulsion de virus à peu près pur et donc apte tout à fait, à préparer un vaccin.

WEIGL, dans ce but, eût l'idée très ingénieuse d'infecter artificiellement le pou par injections de virus dans son orifice anal, ce qui permettait à tout moment, et en peu de temps, de disposer d'une grande quantité de poux infectés intensément.

Le vaccin était ensuite simplement préparé par émulsion fine des intestins (et non des corps entiers comme l'a proposé DA ROCHA LIMA) dans le sérum physiologique et enfin additionné de 5 ‰ de phénol.

WEIGL, qui préparait d'abord son vaccin avec des *Rickettsia* de Typhus historique épidémique, depuis la découverte du Typhus murin infecte maintenant indifféremment ses poux avec l'un ou avec l'autre.

Les résultats de la méthode de WEIGL sont aujourd'hui multiples. Sur animaux, ils sont tous positifs et concordants et témoignent d'une immunité assez solide, mais ne durant pas beaucoup au delà d'un an.

Sur l'homme, WEIGL pratique la vaccination par voie sous-cutanée aux doses que voici séparées par des intervalles de 3 à 6 jours.

- 1^{re} vaccination : 25 poux = 1.250.000.000 de *Rickettsia*.
2^e vaccination : 50 poux = 2.500.000.000 de *Rickettsia*.
3^e vaccination : 100 poux = 5.000.000.000 de *Rickettsia*.

L'intestin de pou contient approximativement de 10 à 100 millions de *Rickettsia*.

WEIGL ayant eu l'occasion de constater 11 cas d'infection de laboratoire a vacciné tous ses collaborateurs qui n'ont jamais depuis présenté le moindre symptôme de Typhus.

H. SPARROW fit une expérience décisive à l'Institut Pasteur de Tunis sur l'efficacité du vaccin de WEIGL : Un jeune volontaire, après avoir reçu les 3 vaccinations de vaccin de WEIGL, en reçut encore 6 mois plus tard une 4^e dose équivalent à 100 poux; après un assez court délai, il fut éprouvé avec $\frac{1}{50}$ d'un cerveau de cobaye atteint de Typhus. Il demeura indemne, tandis que le cobaye témoin fut malade.

A part cette expérience, aucune précision ne peut être donnée sur l'immunité de l'homme consécutive à l'injection de *Rickettsia* tués.

Pendant les années 1931-32, d'après le rapport de

CHODSKO, 2.794 personnes furent vaccinées en Pologne contre le Typhus exanthématique par la méthode de WEIGL. De petites réactions vaccinales furent constatées quelques fois, comme dans toutes les vaccinations : céphalée, température à 38° et même de temps à autre une adénite proche du point d'inoculation; on ne constata, parmi les vaccinés, que 28 cas de Typhus apparus tous dans le délai de 2 à 5 jours après la vaccination, et qui tous furent bénins, sans aucun décès; sans doute, les personnes atteintes étaient-elles déjà en incubation de Typhus. Enfin, 4 cas de Typhus dans un délai de 2 à 5 mois chez des vaccinés.

Critique de la méthode de Weigl.

Le grand inconvénient que présente ce vaccin, réside dans le fait qu'il est d'une production difficile et très coûteuse et que, pour ces raisons, de l'aveu de WEIGL lui-même, sa production demeure restreinte, encore sa technique fut-elle modifiée, chaque personne ne recevant plus maintenant que 120 poux au lieu de 175.

Vaccin-Crottes.

Tout récemment enfin vient d'être publié par CHRZANOWSKI et MOSING, une nouvelle technique de production de vaccin, utilisant les crottes de poux infectés suivant la technique de WEIGL. C'est un vaccin tué également, peu différent de celui de WEIGL et que les auteurs proposent comme succédané permettant de faire avancer la vulgarisation de la méthode.

Vaccin à partir d'organes de cobayes.

Je rappelle tout d'abord le premier essai : Le vaccin que prépara G. BLANC pendant la guerre 1914-18 à partir

d'organes virulents de cobayes chauffés à 55°; il ne fut essayé sur l'homme que curativement; les résultats en furent très bons, chaque malade traité ayant guéri rapidement; mais on ne mit pas à l'épreuve son action préventive.

MÉTHODE DE ZINSSER ET CASTANEDA

Une dernière méthode de vaccination par vaccin tué, voisine d'ailleurs de celle de WEIGL, est apparue il y a peu d'années, celle de ZINSSER et CASTANEDA. Son but est toujours le même : vacciner contre le Typhus exanthématique épidémique, celui de l'ancien monde; mais elle procède d'une idée nouvelle : l'utilisation des *Rickettsia* de la vaginale du cobaye infecté de Typhus mexicain ou murin.

Des cobayes sont sacrifiés à l'acmé de leur maladie, lorsque la lésion scrotale est à son maximum; les vaginales et les testicules sont prélevés aseptiquement et mis dans un flacon à billes de verre contenant 10 cc. de sérum physiologique pour un cobaye. Agiter. Au cours de ce premier temps, la présence de nombreux *Rickettsia* a été vérifiée par frottis.

On inocule, par voie intrapéritonéale, 3 à 4 cc. de cette dilution à des rats blancs préalablement mis en état de moindre résistance par une injection d'un mélange, en parties égales, de benzol et d'huile d'olive. Dans ce but, ZINSSER et CASTANEDA ont également essayé les Rayons X.

Les rats sont sacrifiés 4 à 5 jours plus tard, un peu avant leur mort. On recueille l'exsudat péritonéal et on lave le péritoine avec du sérum physiologique formolé à 2 ‰. On ajoute au premier prélèvement effectué sur cobaye et on agite. Après un repos de 24 heures, à la température du laboratoire, on filtre sur gaze, on vérifie la stérilité et

on met en ampoules. Chaque rat donne sensiblement 10 cc. de vaccin.

Les résultats sur cobayes ont été excellents, ceux de KEMP excepté; mais cet auteur fit des contrôles de vaccination très durs avec du virus de souche tunisienne. Sur l'homme, la méthode fut appliquée par ses auteurs ZINSSER et CASTANEDA, contre le Typhus mexicain avec bons résultats; essayés ensuite contre le virus tunisien, l'immunisation fut rare et médiocre. Mais c'est surtout CASCO qui l'entreprit en grand sur 2.153 personnes; il fit ensuite un contrôle avec de la vaginale de cobaye broyée et étendue à une très grande dilution. Ses résultats sont loin d'être très probants; il retrouva toutefois un certain nombre de WEIL-FÉLIX positifs parmi ses vaccinés.

Assurés de l'innocuité de la méthode, VARELA PARADA et RAMOS la reprirent avec BUSTAMANTE sur 6.000 personnes. Ils n'eurent aucun accident durant la vaccination mais négligèrent de faire ensuite le contrôle, ce qui les empêcha d'émettre des conclusions sur leur épreuve.

VACCINS MIXTES — VACCINS-SÉRUMS

Toute cette partie de la vaccination préventive contre le Typhus exanthématique est l'œuvre de Ch. NICOLLE et ses collaborateurs.

Après ses premiers travaux sur la transmission du Typhus au singe et sur l'immunité ainsi donnée, il tenta une première méthode de vaccination que voici :

La méthode de NICOLLE, apparue presque en même temps que celle de HAMDI, et dont il a été déjà question au chapitre de la vaccination des animaux, avait pour base l'emploi de sérum de malades séparé du caillot, comme agent immunisant. NICOLLE, à la suite de ses recherches, savait que les globules blancs, constituaient la partie de beaucoup la plus virulente du sang total; aussi, pensait-il manier un virus vivant, mais peu infectant.

En même temps qu'il l'essayait sur animaux, il se vaccinait lui-même et, peu après, d'autres personnes. Un d'eux, ayant reçu à trois reprises différentes du sérum de cobaye et éprouvé ensuite avec du sang de cobaye malade, n'a présenté aucun signe de maladie.

Si l'on admet cette hypothèse, justifiée mais non contrôlée, qu'une personne non immunisée doit devenir malade lorsqu'elle reçoit du sang infectant, cette expérience est d'une grande valeur.

Pour Ch. NICOLLE, c'était un fait acquis et sa méthode fut vérifiée sur 38 soldats serbes. La préparation du vaccin se faisait ainsi : le sang de cobaye ou d'homme était recueilli aseptiquement pendant la période fébrile et

gardé dans un endroit frais; après 15 heures, le récipient était secoué légèrement afin que la couche de leucocytes repassât en suspension. L'inoculation se faisait sous la peau tout de suite après cette manipulation — 1^{re} injection : 0 cc. 5 — 7 à 9 jours après : 1 cc.

L'inoculation de sérum d'homme ne fut suivie d'aucune réaction; celle de sérum de cobaye chez 2 personnes donna une légère rougeur au point d'inoculation.

Aucune réaction générale ni même abortive ne fut jamais remarquée. Mais aucun contrôle par matériel virulent ne fut fait. Chez les vaccinés, aucun cas d'infection naturelle ne fut signalé, mais il est vrai que l'occasion d'infection fut éliminée par les précautions prises contre les poux.

La méthode de Ch. NICOLLE fut appliquée également par deux de ses collaborateurs LEBAILLY et POIRSON qui, au cours d'une épidémie de Typhus en 1918, la mirent à l'épreuve; ils publièrent des résultats très favorables.

Elle fut également essayée par BLANC et CAMINOPÉTROS au cours d'une épidémie de Typhus ayant sévi en Grèce en 1925.

En 1916-17, NEUKIRCH expérimenta à Erzindjan, en Asie Mineure, une méthode d'immunisation par sérum, voisine de celle de NICOLLE. Il prenait du sang au bras d'un typhique en pleine maladie; le sérum séparé du caillot était laissé sans qu'on l'émulsionne 48 heures au contact du chloroforme dans un flacon bouché. Le sérum était partiellement hémolysé. Pour vacciner, il injectait 5 cc. sous la peau, une seule fois. Chez 28 personnes ainsi

traitées, il n'y eut ni réaction générale, ni locale. Parmi elles, 4 firent plus tard le Typhus, mais il est vrai que chacune fit une forme bénigne.

NEUKIRCH lui-même modifia son vaccin et au lieu de prendre du sérum seul, ajouta des leucocytes porteurs de virus; comme précédemment, mise en contact avec le chloroforme. Sur 750 personnes ainsi vaccinées, une seule fit un Typhus dans la suite, mais l'issue fut fatale.

HAMDI, presque à la même époque, publia qu'ayant vacciné 4 personnes avec du sérum inactivé par le chloroforme, il leur injecta 23 jours plus tard du sang virulent sans observer de maladie.

Ch. NICOLLE imagina ensuite en collaboration avec CONSEIL, puis avec H. SPARROW, une méthode de production de sérum expérimental préventif du Typhus exanthématique.

L'animal choisi fut l'âne, infecté d'abord par injections intra-veineuses répétées de matériel virulent, ensuite par injection intra-cérébrale. Dans cette deuxième technique, l'âne préalablement trépané, puis laissé au repos une vingtaine de jours afin qu'il se remît du choc opératoire, reçut une émulsion de cerveau de cobaye infecté, en plein lobe cérébral droit; il fut réinoculé 48 heures après de la même façon dans le lobe gauche.

Les auteurs ne se laissèrent pas décourager par deux insuccès; un troisième âne, une semaine après l'inoculation, amorçait une courbe thermique typique de Typhus, au cours de laquelle son sang se montrait faiblement, mais nettement virulent pour le cobaye.

Après la défervescence, le sang de l'âne se montra doué d'une bonne action préventive, puisque injecté à un cobaye en même temps qu'une assez forte dose de cerveau virulent, cet animal ne fit pas de maladie; le sérum d'âne devait toutefois être employé en grande quantité.

Ces essais certainement concluants étaient néanmoins assez peu pratiques et ne reçurent pas d'application plus générale.

Ces jours-ci a paru une note de ZINSSER et CASTANEDA qui ont tenté d'immuniser au moyen de leur vaccin utilisé simultanément avec du sérum antityphique. Les résultats de ces expériences ne sont pas encore définitivement acquis.

IMMUNITÉ PASSIVE

Sérum de convalescents.

L'immunité passive sort un peu du cadre de cet exposé; il est toutefois difficile de négliger les travaux qui ont été faits dans cette voie et dont certains furent à leur heure très importants.

La sérothérapie par sérum de convalescent, comme il l'a été exposé plus haut, s'est montrée pleine de succès dans l'immunisation passive des animaux (NICOLLE et CONSEIL, GAVINO et GIRARD).

Mais, avant que ces savants en fassent l'expérimentation, quelques médecins l'avaient essayé sur l'homme et avaient échoué. C'est LEWASCHEW le premier qui, en dépit de doses variant de 15 à 90 cc. par jour, n'obtint aucun succès. Puis HAMMERSCHLAG, VON JACKSH, LEGRAIN, OTÉRO, CASTELLVI publièrent des insuccès presque généraux. NICOLLE et CONSEIL, eux aussi, n'améliorèrent pas un malade avec 265 cc. de sérum en 5 jours. NEUKIRCH, ZLOCISTI et MATTHES, dans des expériences analogues, n'eurent pas de succès non plus.

DETRÉ, au contraire, a toujours observé une amélioration. BUSSIÈRE crut lui aussi que le sang total pris 24 heures après la défervescence injecté à la dose de 50 cc. par voie sous-cutanée, était suivi d'un mieux sensible. RÖSLER préconisa l'autosérothérapie; BABALIAN, tout récemment, se félicite de son emploi.

Sérum thérapeutique.

Je dirai seulement un mot de cette question qui connut des succès et qui eut son temps de grande utilité.

Ch. NICOLLE et L. BLAIZOT, les premiers, préparèrent sur chevaux un sérum anti-Typhus par immunisation au moyen de broyats d'organes de cobayes infectés; DA ROCHA LIMA aux mêmes heures en prépara un également, se servant du sang de cobaye comme antigène; la production de son sérum fut retardée par les phlegmons qui se formaient au moment de la résorption du sang de cobaye par le cheval.

NICOLLE et BLAIZOT purent délivrer le leur sans arrêt pendant un an, alors que DA ROCHA LIMA ne le fit pas, n'ayant qu'un seul cheval à sa disposition.

Les résultats du sérum de NICOLLE et BLAIZOT sont les suivants : toxique pour le cobaye, il a pu protéger à la dose de 1 cc. un cobaye et de 3 cc. un singe, contre une inoculation intra-péritonéale de virus.

38 observations sur des hommes malades ont été recueillies. La bonne influence sur la température et sur l'état général a été remarquée; aucun cas mortel. Réduction importante de la durée de la maladie, même en commençant très tôt le sérum. La dose utile était de 10 à 20 cc. par jour (POTEL).

Il faut citer également le sérum tout nouveau de ZINSSER et CASTANEDA préparé sur chevaux, mis à l'essai récemment et que BUSTAMANTE a employé avec succès au cours d'une épidémie de Typhus exanthématique (*Tabardillo*) du sud du Mexique.

VACCINS VIVANTS

Ceux-ci sont infiniment moins nombreux que les vaccins tués et que les vaccins-sérums, sans doute en raison du danger que présente leur utilisation; et pourtant on sait que leur efficacité est beaucoup plus grande. C'est néanmoins l'un d'eux qui constitue l'objet principal de cet exposé.

Je citerai toutefois, afin d'être plus complet, les deux essais antérieurs qui ont été faits dans cette voie et qui n'ont pas eu de portée pratique.

La première tentative de vaccination contre le Typhus exanthématique par vaccin vivant fut faite par le D^r LEGRAIN, à la prison de Bougie (Algérie), au cours d'une épidémie grave qui sévit en 1894-95.

Se souvenant des expériences de HOME, tentant de prémunir en 1757 des enfants contre la rougeole et de MIQUEL (d'Amboise), réalisant le premier essai de vaccination contre la scarlatine en 1834, le D^r LEGRAIN, rassuré de plus par l'affirmation de STOLL de l'innocuité de l'inoculation à l'homme du sang de typhiques, fit l'essai suivant : après avoir pratiqué de légères scarifications de la peau du bras, il inoculait du sang de typhiques pris pendant la période d'exanthème. Il put constater qu'il ne donnait pas la maladie habituelle grave, mais

un Typhus de forme bénigne (*Typhus levissimus*) pouvant conférer l'immunité comme le fait une première atteinte.

Malheureusement, cet heureux précurseur ne poursuivit pas ses recherches et n'a publié qu'une seule observation, cependant très concluante; il n'a pas non plus opéré de contrôle de vaccination, mais comme il le concluait très simplement, cet essai était à retenir.

Dans la somme considérable des travaux qui ont eu le Typhus pour objet, aucun n'a suivi cette voie si intéressante. Ch. NICOLLE fut le second à en parler, mais ceci bien longtemps après.

MÉTHODE DES DOSES SOUS-INFECTANTES

Depuis de longues années, c'est-à-dire depuis ses premiers travaux sur le Typhus, qui sont aujourd'hui vieux de trente ans, Ch. NICOLLE cherchait à prémunir l'homme contre cette si sévère maladie.

Il avait, comme première certitude, qu'une immunité vraiment solide et de plus définitive ne pouvait être acquise qu'au prix d'une maladie; encore celle-ci dut-elle être assez franche. Aussi acceptait-il, comme des solutions d'attente seulement, toutes les propositions qui avaient été faites, par lui-même en grande partie, concernant l'immunité acquise par vaccin tué, par séro-vaccination, par prémunition au moyen de sérum de convalescents, de sérum préventif expérimental.

Foncièrement, il savait que la solution vraie serait un vaccin vivant. Aussi, continuant ses travaux dans cette voie au cours des années 1926-27, il put mettre au point une vaccination dont les résultats ne répondirent pas tout à fait aux efforts qu'ils avaient coûtés.

Cette vaccination fut connue sous le nom d'immunisation par doses sous-infectantes; la voici :

Ch. NICOLLE apporta le grand progrès suivant : au lieu de manier du sang de typhiques, ce qui demandait comme première condition d'être en période d'épidémie, il se servait d'un virus, entretenu sur cobaye depuis de longues années déjà.

Il prouva tout d'abord que la substance cérébrale était la partie la plus virulente de tous les tissus du cobaye infecté de Typhus. Aussi, aidé de sa collaboratrice H. SPARROW, il substitua au sang cette nouvelle matière infectante parce que sa virulence était plus constante, et, de plus, titrable. Ces deux auteurs prélèvent aseptiquement le cerveau d'un cobaye au 4^e jour de son infection; le broient

toujours aseptiquement dans un verre stérile; l'addition de 9 cc. de sérum physiologique, passent sur tamis et recueillent sensiblement 10 cc. correspondant au cerveau total. Après de longs tâtonnements ils ont pu préciser que $\frac{1}{5.000}$ de cerveau était la dose minima infectante

pour le cobaye : c'est-à-dire celle qui donne au cobaye une maladie inconstante ou inapparente ou avortée ou retardée.

Maniant aisément ce virus dont ils pouvaient facilement augmenter la dilution dans le sérum physiologique, ils procédèrent au premier essai sur un homme adulte bien portant.

Ils inoculèrent par voie sous-cutanée dans la région sacrée $\frac{1}{2.000}$ de cerveau, ce qui correspond à 2,5 doses infectantes pour le cobaye. L'homme ne présenta pas de fièvre, son sérum au 15^e jour agglutinait très faiblement le *Proteus X19*; son sang injecté à un cobaye ne donna à celui-ci aucune manifestation fébrile. Les témoins, par contre, qui avaient été inoculés en même temps que le sujet réagirent très nettement.

Le sujet avait résisté à la première inoculation; était-il vacciné?

On le soumit à une 2^e vaccination de $\frac{1}{200}$ de cerveau, soit 25 doses infectantes, toujours par la même voie. En même temps, deux cobayes témoins. Le sujet fit un Typhus d'intensité moyenne et d'une durée d'une douzaine de jours. Les cobayes réagirent également.

Ch. NICOLLE et H. SPARROW conclurent : que la première injection ne lui avait pas donné la maladie, mais ne l'avait pas vacciné; que la seconde, par contre, l'avait infecté. Mais on ne peut conclure que les deux injections ont ajouté leurs effets, ni même que la seconde a manifesté apparemment ce que la première aurait pu donner d'une façon inapparente. Ce premier essai laissait tout en question.

Ne se laissant pas rebuter par cet échec, ils firent un second essai sur deux sujets de bonne volonté, ayant été à l'abri de toute contagion. Ils les traitèrent d'une façon identique; voici comment :

Première série d'inoculations.

1^{er} juillet. — Première injection : $\frac{1}{10.000}$ de cerveau conservé 24 heures à la glacière à + 6°.

2 juillet. — Deuxième injection : $\frac{1}{10.000}$ de cerveau conservé 24 heures à la glacière à + 6°.

3 juillet. — Troisième injection : $\frac{1}{5.000}$ de cerveau conservé 24 heures à la glacière à + 6°.

4 juillet. — Quatrième injection : $\frac{1}{5.000}$ de cerveau conservé 24 heures à la glacière à + 6°.

5 juillet. — Cinquième injection : $\frac{1}{5.000}$ de cerveau frais.

6 juillet. — Sixième injection : $\frac{1}{5.000}$ de cerveau frais.

Chaque sujet avait donc reçu en tout $\frac{1}{1.000}$ de cerveau, soit 5 doses virulentes. En même temps, 5 cobayes témoins avaient reçu les mêmes doses que les hommes. Quoique les injections fussent pratiquées sous la peau du ventre, deux des cobayes reçurent une petite dose intra-péritonéale et firent un Typhus fébrile.

Les deux sujets ne montrèrent ni fièvre ni aucun symptôme; la virulence de leur sang n'ayant pas été cherchée un Typhus inapparent demeurerait possible.

Après un intervalle de 28 jours, on pratiqua une 2^e série d'inoculations :

Deuxième série d'inoculations.

3 août. — Première injection $\frac{2}{5.000}$ de cerveau conservé
24 heures à la glacière à $+ 6^{\circ}$.

4 août. — Deuxième injection $\frac{3}{5.000}$ de cerveau conservé
24 heures à la glacière à $+ 6^{\circ}$.

5 août. — Troisième injection $\frac{2}{5.000}$ de cerveau frais.

6 août. — Quatrième injection $\frac{2}{5.000}$ de cerveau frais.

Au total, 9 doses infectantes de cerveau.

Les sujets ne réagirent pas. Les trois cobayes témoins restant de la première série, ayant subi les mêmes épreuves de deuxième série que les sujets, ne présentèrent aucun signe.

Enfin, une troisième série d'inoculations eut lieu 75 jours après la seconde. Elle fut l'objet de la même technique; voici comment il fut procédé :

Troisième série d'inoculations.

22 octobre. — Première injection : $\frac{6}{5.000}$ de cerveau conservé 24 heures à la glacière à $+ 6^{\circ}$.

23 octobre. — Deuxième injection : $\frac{6}{5.000}$ de cerveau conservé 24 heures à la glacière à $+ 6^{\circ}$.

24 octobre. — Troisième injection : $\frac{6}{5.000}$ de cerveau frais.

25 octobre. — Quatrième injection : $\frac{6}{5.000}$ de cerveau frais.

Les deux sujets reçurent donc chacun 24 doses virulentes. Un des trois cobayes étant mort au cours des deux mois et demi d'intervalle, les deux restant subirent les mêmes épreuves que les hommes.

Les deux sujets ne présentèrent ni fièvre ni aucun symptôme. Leur sang examiné montra un Weil-Félix négatif. Les cobayes, eux non plus, ne bougèrent pas; par contre, deux témoins nouveaux firent une maladie typique après avoir reçu 6 doses-cerveau seulement.

Cette troisième série d'inoculations aurait pu être considérée comme une inoculation d'épreuve; il n'en fut rien et deux mois et demi plus tard, il fut procédé sur chaque sujet à une injection de 20 doses-cerveau virulentes $\left(\frac{20}{5.000}\right)$ de cerveau frais de cobaye).

A la suite de cette épreuve, aucun symptôme, aucune fièvre ne furent relevés; deux cobayes témoins neufs, ayant subi la même épreuve, firent l'un et l'autre un Typhus classique.

Après ce résultat heureux, Ch. NICOLLE et H. SPARROW étaient en droit de conclure que les deux hommes étaient vaccinés.

Critique de la méthode.

Il reste néanmoins quelques inconvénients à cette méthode. Tout d'abord, le long délai qu'elle nécessite avant que l'immunité soit sûrement et définitivement installée. Cela la rendait donc fort peu pratique et fort peu utile en période d'épidémie. Aussi, dans un cas pareil, Ch. NICOLLE en déconseille-t-il l'emploi au profit de la méthode d'immunisation par sérum de convalescents (également sortie des recherches faites à Tunis) qui, comme on l'a vu précédemment, immunise tôt, mais pour un temps très court.

Cette méthode de vaccination par doses sous-infectantes

présente d'autres inconvénients : en premier lieu, l'énorme matériel-cobaye nécessaire, d'une part pour la vaccination proprement dite, d'autre part pour le titrage de la virulence des cerveaux. Ensuite, le danger qu'il peut y avoir à la confier à des mains inexpertes ou peu familiarisées avec le maniement des virus. Enfin, elle doit être l'objet d'une critique qui n'est pas sans poids : ses résultats sont très peu nombreux et Ch. NICOLLE lui-même n'a guère aidé à sa diffusion.

Cette méthode doit encore supporter la critique que lui fit G. BLANC, de créer des porteurs de germes qui, s'ils étaient fortuitement piqués par des poux, pourraient occasionner l'apparition de petites épidémies de Typhus, chose qui n'est possible qu'avec le Typhus historique épidémique comme il le fut démontré plus tard.

A l'appui de l'opinion de G. BLANC peuvent être citées deux expériences : 1^o celle de KUTEISHIKOW DOSSER et BERNHOFF qui, ayant eu tous trois le Typhus en 1920, se firent piquer par des poux 13 ans plus tard. Ils ne firent pas de maladie, mais leur sang se montra virulent; 2^o celle de LICHUNG YU qui montra la possibilité d'infecter des poux sur un convalescent de Typhus.

Voici exposée la seconde méthode de vaccination par vaccin vivant. Son succès avait été assez limité car elle sortait avec peine de la pratique d'un laboratoire spécialisé. Mais ce progrès avait été réalisé dans un temps où les difficultés que présentait le Typhus avaient rebuté des chercheurs très courageux.

Il fallait qu'un nouveau phénomène fut mis à jour pour

que la vaccination contre le Typhus fut l'objet de nouveaux travaux. Ce phénomène fut : le Typhus Murin.

Il me faut montrer maintenant la genèse de sa découverte et son importance dans l'éclaircissement qu'il a apporté à la question si embrouillée et si obscure des Typhus. Il devait apporter aussi la clef de l'immunisation par vaccin vivant.

MALADIE INAPPARENTE

Il me faut parler toutefois auparavant d'une grande découverte de Ch. NICOLLE faite au cours d'une expérience sur le Typhus exanthématique et qui, à tout prendre, peut être considérée comme une méthode de vaccination; l'existence des maladies inapparentes.

C'est dans la pratique journalière de ses passages de virus sur cobaye que Ch. NICOLLE, en collaboration avec C. LEBAILLY, remarqua que de temps en temps l'un de ces animaux ayant sans doute reçu une dose virulente infiniment petite, ne traduisait pas fébrilement sa maladie; mais cependant, si aucun signe d'infection ne pouvait être relevé, son sang se montrait virulent et pathogène pour un autre cobaye.

Ce Typhus inapparent que C. NICOLLE n'avait trouvé que chez les cobayes, RAMSINE, en 1929, le signala chez l'homme.

Ce phénomène nouveau avait une portée générale et, depuis, nombre de cas identiques ont été signalés dans d'autres affections.

C'eût été certainement une méthode idéale de vaccination, puisqu'elle empruntait aux méthodes d'immunisation par vaccin tué leur inocuité, et aux méthodes d'immunisation par vaccin vivant l'immunité définitive qu'elles confèrent; mais elle demeurait, hélas! une méthode incontrôlable, le phénomène ne pouvant se produire que fortuitement et sans que la volonté ait de prise sur lui.

DEUXIÈME PARTIE

VACCINATION PAR VIRUS VIVANT BILIÉ

Cette méthode, entièrement nouvelle, est basée sur l'emploi du Typhus murin; aussi me semble-t-il nécessaire, avant d'entrer dans les détails de la technique de vaccination, de dire ce que c'est que le Typhus murin.

Il me faut faire, au préalable, une petite digression justificative des termes qui seront maintenant employés, de Typhus historique, Typhus murin, Typhus bénin.

Diverses solutions ont été proposées pour la dénomination des différents Typhus. D'abord l'ancienne; Typhus épidémique, Typhus endémique ou bénin. Mais on a souvent confondu ces termes : ainsi, la Maladie de Brill ou Typhus bénin est véritablement un Typhus épidémique chez les immigrants juifs de New-York.

On a proposé aussi Typhus suivi du nom de vecteur (TOULLEC, MEGAW); mais par ce qu'on sait maintenant du rôle joué par les tiques (fièvre pourprée, fièvre boutonneuse), par les puces, par les poux de corps, de tête, la terminologie serait plus compliquée et plus imprécise, alors que « Typhus historique » veut dire Typhus ancien dont l'histoire nous rappelle les apparitions désastreuses; « Typhus murin » signifie maladie des rats, passant de rats à rats et accidentellement à l'homme; « Typhus bénin », celui dont on retrouve des cas sporadiques légers, sans qu'on puisse préciser si son origine relève du Typhus historique ou du Typhus murin, car il ne constitue pas une entité biologique.

LE TYPHUS MURIN

En 1917, NEILL, médecin américain du Texas, décrit la lésion scrotale des cobayes mâles infectés expérimentalement avec le Typhus. Cette importante communication était passée totalement inaperçue lorsque MOOSER y revint en 1928, signala à nouveau le gonflement scrotal constant dû à l'inoculation de n'importe quelle souche de virus mexicain. MOOSER retrouva les *Rickettsia* dans la vaginale et en collaboration avec DUMNER, infecta des poux suivant la technique de WEIGL. Il put ensuite montrer que ce signe clinique du cobaye pouvait à lui seul, différencier la souche européenne du Typhus, de la souche mexicaine qui, seule, le donne.

PINKERTON ensuite mit à jour l'immunité croisée entre les deux Typhus, vérifiant ainsi d'anciennes conclusions d'ANDERSON et GOLDBERGER.

Puis MAXCY montra qu'au cours de petites épidémies du Sud des États-Unis, le pou n'avait pas joué le rôle d'agent transmetteur et qu'il devait y avoir un autre réservoir de virus que l'homme; il soupçonna le rat et la souris.

L'hypothèse de MAXCY avait de la valeur car, peu de temps après, DYER et ses collaborateurs isolèrent un virus du type Typhus mexicain à partir d'une puce de rat, *Xenopsylla Chéopis* et d'une puce de chien, *Clénocephalus Canis*.

KEMP, presque simultanément, fit les mêmes constatations au Texas.

Quelque temps après, MOOSER, CASTANEDA et ZINSSER prouvèrent la présence de virus de Typhus mexicain dans le cerveau de rats, capturés à la prison de Mexico.

Bientôt après la découverte de MOOSER et de ses colla-

borateurs, ce fut la floraison des succès dans la recherche du Typhus murin.

Le Typhus murin a été retrouvé depuis un peu partout; tantôt véritablement avec preuve expérimentale à l'appui, mais aussi quelques fois imprécisé sous le vocable Typhus bénin, tantôt confondu avec la fièvre boutonneuse ou même avec le Sodoku.

L'idée fut ramenée en Europe par Ch. NICOLLE qui rentrait d'une mission au Mexique pendant l'été 1931 et qui, frappé de la ressemblance entre le Typhus mexicain et la maladie observée chez les marins du port de Toulon, conseilla la recherche du virus sur les rats des navires.

MARCANDIER et PIROT démontrèrent la présence de ce virus et sa transmission au singe auquel il donne une réaction de Weil-Félix positive.

Le Professeur BRUMPT signala le virus chez les rats de Paris et considéra le rat comme le réservoir de virus.

LÉPINE, CAMINOPÉTROS et PANGALOS le trouvèrent ensuite chez les puces des rats d'Athènes et du Pirée. LÉPINE le trouva aussi dans l'encéphale des rats de Beyrouth.

MONTEIRO publia à ce moment une première note très remarquable sur le Typhus de Sao-Paulo; mais la parenté ultérieurement démontrée de cette maladie avec la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, c'est-à-dire nettement en dehors du groupe des Typhus quoique voisine, ne la fait pas rentrer dans le cadre strict de cet exposé.

QUÉRANGAL des ESSARTS à son tour découvrit du Typhus murin à Brest.

LE CHUITON et MOUREAU crurent en trouver à Bordeaux, mais c'était véritablement du Sodoku.

ROUCHAIX, SEDAILLON et COUTURE, les derniers en France, le signalèrent à Lyon.

Puis PANAYOTATOU à Alexandrie, COMBIESCO en Roumanie, LAWTON et MURRAY à Melbourne, BRUYNOCHE et JADIN à Anvers.

Enfin BLANC, NOURY, BALTAZARD et FISHER à Casablanca; c'est avec la souche de Typhus murin qu'ils isolèrent des rats du port qu'ils étudièrent complètement la maladie et continuèrent leur recherche jusqu'à la vaccination préventive contre les Typhus.

Puis KRITSCHESKI et SOLOWIOW l'ont retrouvé à Moscou; peu après, EPSTEIN et SILVERS le signalaient à nouveau.

Il y a quelques mois à peine PREVITERA découvrait du Typhus murin à Catane.

Il faut signaler, pour être complet, la découverte toute récente faite par C. NICOLLE et H. SPARROW d'un Typhus murin à Tunis.

Ces jours-ci SEERREFETTIN en trouvait à Istamboul.

LE TYPHUS MURIN CHEZ LES ANIMAUX

G. BLANC et ses collaborateurs entreprirent d'abord une étude approfondie de leur virus sur animaux de laboratoire. Ce virus, appelé T. M. C. III, a dépassé aujourd'hui

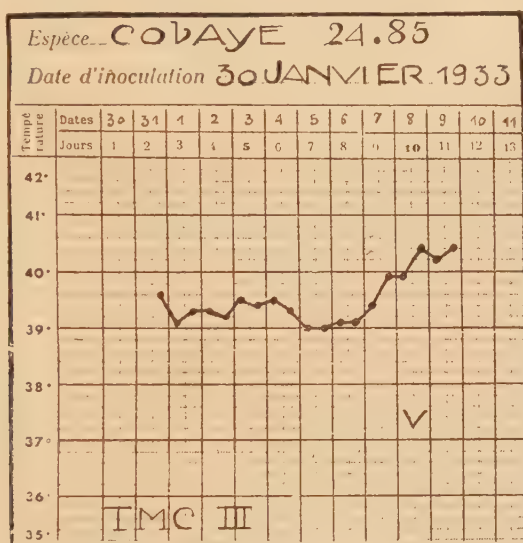


FIG. 1. — Cobaye 24-85 inoculé avec les cerveaux de 4 M. Norvégicus et 1 M. Rattus. Incubation de sept jours. 3^e souche de Typhus murin de Casablanca (T. M. C. III).

son 80^e passage sur plus de 500 cobayes sans avoir varié un seul instant de caractères.

D'autres souches de virus (appelées T. M. C. I, T. M. C. II, T. M. C. IV, T. M. C. V) ont été isolées de rats casablan-

cais, mais après la vérification de leur identité avec T. M. C. III, elles ont été utilisées, puis abandonnées.

Le cobaye infecté par passage de rate ou de vaginales émulsionnées, présente de la fièvre le 5^e ou le 7^e jour et le lendemain ou le surlendemain apparaît la réaction scrotales typique de NEILL-MOOSER (fig. 1). C'est la maladie normale.

Mais, par contre, sans doute en relation directe avec la quantité de virus injectée, l'incubation peut être très courte et la fièvre apparaître dès le lendemain (fig. 2) ou au contraire très retardée (fig. 3); mais la réaction scrotale demeure typique.

Voici un tableau en pourcentage ayant trait à l'apparition de la fièvre :

3 ^e jour	5,45 %
4 ^e jour	5,55 %
5 ^e jour	16,65 %
6 ^e jour	22,25 %
7 ^e jour	16,65 %
8 ^e jour	5,45 %
9 ^e jour	8,30 %
10 ^e jour	14,50 %
11 ^e jour	2,65 %
12 ^e jour	2,55 %

La réaction thermique s'est quelques fois présentée en 2 dômes (*saddle back*); dans 19 % des cas, exactement.

La vaginalite a été constante et son observation n'a décelé rien de plus que ce qu'ont dit sur elle NEILL, MOOSER, CASTENADA, MARCANDIER et LÉPINE. Les *Rickettsias* n'ont jamais fait défaut dans les grandes cellules mononuclées des vaginales.

La rate toujours légèrement augmentée de volume, d'aspect granuleux, est recouverte d'un enduit blanchâtre, comme dans le Typhus historique.

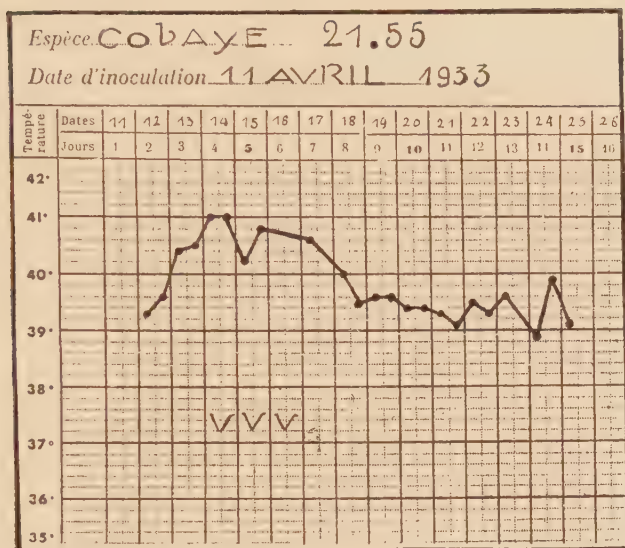


FIG. 2. — Cobaye 21-55. Type de courbe fébrile à incubation très courte, deux jours (T. M. C. III).

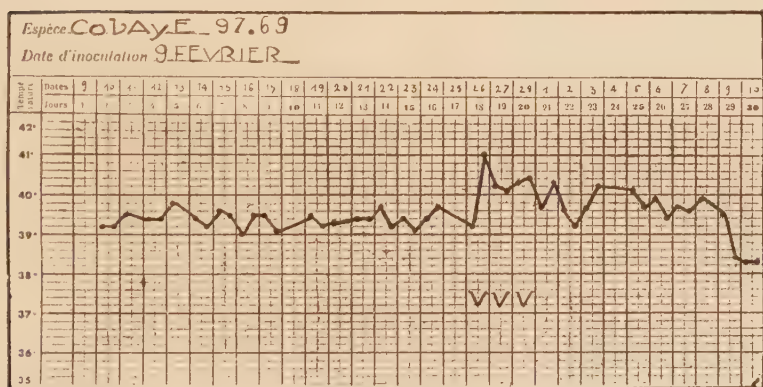


FIG. 3. — Cobaye 97-69. Type de courbe à incubation très longue, dix-sept jours (T. M. C. III).

Accompagnant presque toujours la vaginalite, on a trouvé des ganglions sous-lombaires, de la grosseur et de la forme d'une petite lentille.

L'expérience a encore montré que le passage pouvait connaître des hauts et des bas dont les raisons échappent encore aux expérimentateurs.

On n'a jamais voulu se servir de rats blancs, ces animaux pouvant posséder un virus voisin qui aurait contaminé les souches et passages comme l'ont montré KRITSCHESKI et SOLOWIOW.

IMMUNITÉS CROISÉES

Cobaye.

Il s'agissait de montrer ensuite qu'on avait bien à faire à un Typhus murin. Ce fut fait par le procédé des immunités croisées avec des souches authentiques de Typhus murin, en l'espèce, une, issue des rats de Toulon fournie par MARCANDIER, l'autre venant de Mexico, fournie par Ch. NICOLLE. Les résultats furent les suivants :

Une souche de Typhus murin de Casablanca protège contre elle-même et contre n'importe quelle autre souche de Casablanca, contre celle de Toulon et contre celle de Mexico et inversement (fig. 4 et 5).

De même, le Typhus murin de Casablanca immunise le cobaye contre le Typhus historique de Tunis et inversement (fig. 6).

Par contre, le cobaye peut faire à la suite le Typhus murin et la fièvre boutonneuse ou inversement sans que les caractères de ces deux maladies distinctes soient modifiés.

Ces travaux avaient été faits antérieurement par LÉPINE qui avait obtenu des résultats identiques pour un Typhus murin d'Athènes.

Lapin.

Sur lapins ont été vérifiés les taux d'agglutination des sérums pour le *Proteus* X19. Le maximum a été atteint entre le 15^e et le 19^e jour donnant une agglutination complète au 1/25 et incomplète au 1/50.

Rat blanc.

Le rat blanc n'a été employé que rarement, en raison des craintes de contamination des souches; toutefois, le

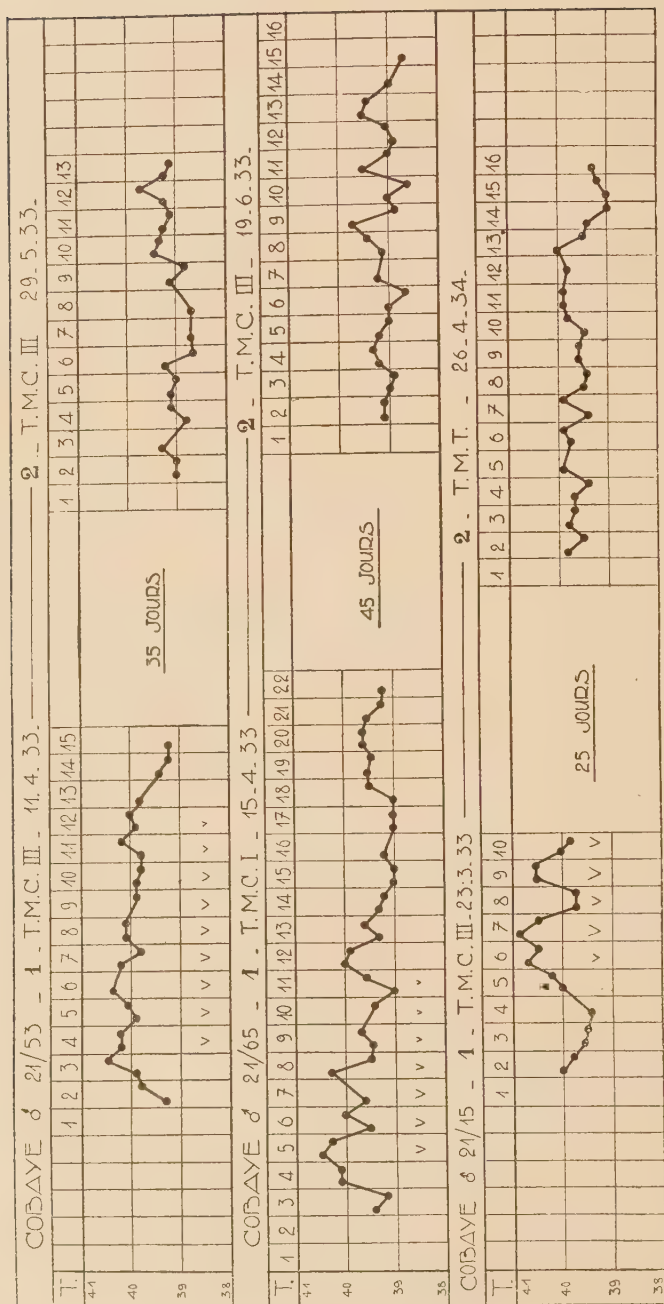


FIG. 4. — Tableau donnant les courbes des cobayes inoculés avec des souches de virus murin de Casablanca T. M. C. I et T. M. C. III et réinoculés avec des souches de virus murin de Casablanca (T. M. C. III) ou de Toulon (T. M. T.). — II y a immunité croisée. — Les cobayes ont réagi à la première inoculation, ils ne réagissent pas à la seconde.

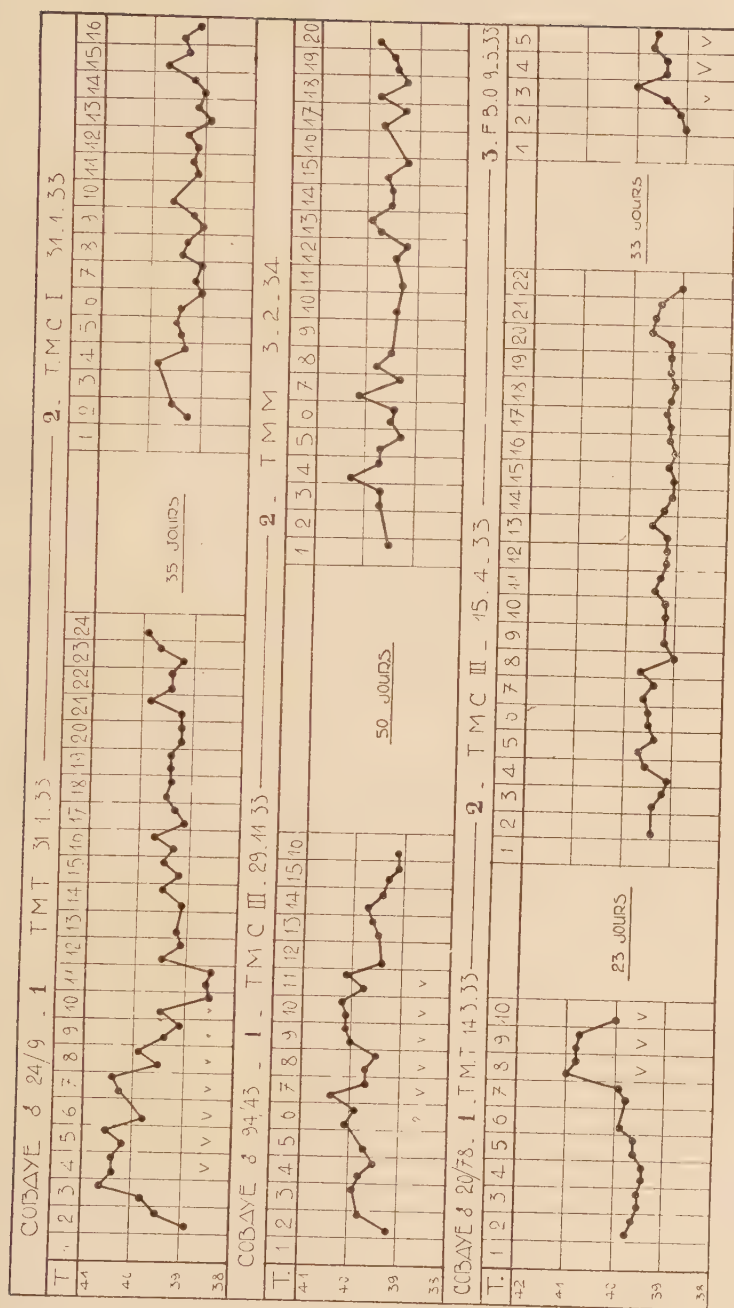


Fig. 5. — Tableau donnant les courbes des cobayes inoculés avec des souches de virus murin de Toulon (T. M. T.) et de Casablanca (T. M. C. III) et réinoculés soit avec des souches de Casablanca (T. M. C. I et T. M. C. III), soit avec une souche de Mexico (T. M. M.). — Il y a immunité croisée. — Il n'y a, par contre, pas d'immunité vis-à-vis d'une souche de fièvre bouton-neuse isolée à Casablanca (F. Bo).

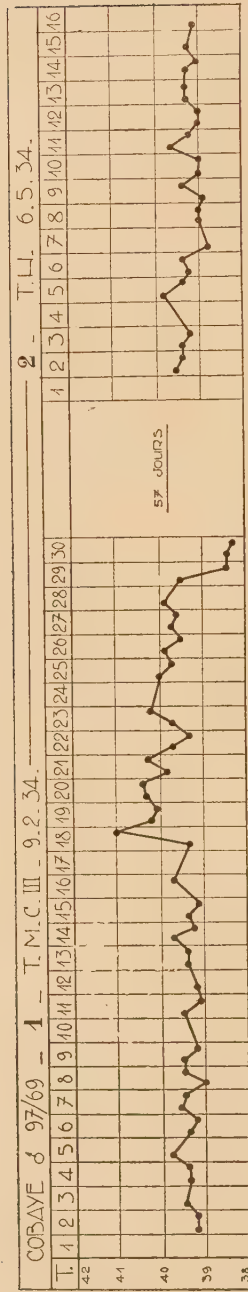


FIG. 6. — Courbe de température du cobaye 97-69 inoculé, une première fois, avec du virus de Typhus murin de Casablanca (T. M. C. III), réinoculé, 57 jours plus tard, avec du virus de Typhus historique (T. H.). — Réaction à la première inoculation, pas de réaction à la seconde — Immunité croisée.

passage sur rat s'est montré sans action sur le virus et ses caractères pathogéniques.

Écureuil de Gétulie.

Un autre animal de laboratoire, celui-là infiniment moins familier que les précédents, a été également éprouvé : l'écureuil de Gétulie (*Xerus Getulus* — Sciuridés — Arctomydés).

G. BLANC et CAMINOPETROS avaient déjà montré la sensibilité d'un petit animal voisin, le *Spermophile* (*Citillus Citillus*), pour la fièvre boutonneuse; LÉPINE montra ensuite la sensibilité toute particulière du même animal au *Typhus murin* d'Athènes.

Après lui, COMBIESCO en ROUMANIE vérifia ces faits, puis JELIN et GROSSMANN, et GRUNFELD, SEREBRJANNA, NEUMANN étudièrent en détails cette maladie du *Spermophile*.

Aussi est-ce suivant l'inspiration de ces travaux antérieurs que l'écureuil de Gétulie fut essayé, en raison par ailleurs de sa parenté zoologique avec le *Spermophile*. Après avoir vu qu'il n'existait chez ces rongeurs aucune infection naturelle du groupe *Typhus* ou voisin, le passage en série de la souche T. M. C. III fut entrepris avec chaque fois un cobaye témoin; seul le manque d'animaux, difficiles à garder en captivité, arrêta l'expérience.

Les écureuils firent une maladie inapparente typique, ne présentant jamais de fièvre alors que leur cerveau se montra virulent d'une façon constante du 4^e au 17^e jour. Toutefois, l'autopsie montrait une rate généralement augmentée de volume, sans enduit blanchâtre.

Les cobayes témoins des passages sur écureuils se sont comportés comme les cobayes de passage direct.

Chien.

Les travaux de DURAND sur le *Typhus murin* du chien ont incité G. BLANC et ses collaborateurs à refaire l'expérience suivante :

Un jeune chien fut inoculé dans le cerveau par voie orbitaire avec une émulsion de vaginales de cobaye typhique. Il fit une maladie inapparente, sans aucune fièvre. Sacrifié, son cerveau se montra virulent et donna au cobaye un Typhus typique.

LE TYPHUS MURIN CHEZ L'HOMME

Il est assez simple d'affirmer qu'il existe du Typhus murin chez l'homme; il suffit de faire un passage sur cobaye et d'y contrôler les caractères de cette maladie et leur fixité au cours des passages consécutifs.

Mais dire qu'il existe du Typhus bénin, c'est volontairement laisser planer un doute : celui de l'origine vrai; car comme il l'a été dit plus haut, le Typhus bénin n'est pas une entité mais un caractère clinique, et il est nécessaire de préciser auquel des deux Typhus, historique ou murin, on a à faire.

On a trouvé du Typhus murin au Maroc. Deux cas typiques ont permis de connaître ses caractères cliniques et de se faire une opinion sur la gravité de cette maladie et de la possibilité de rechercher un moyen de vaccination.

La maladie expérimentale de l'homme a été étudiée avec T. M. C. III. En voici les symptômes :

La caractéristique de cette maladie est l'absence de symptômes dominants en dehors de la fièvre. Le malade n'a pas de céphalée, pas de douleurs articulaires; sa langue n'est pas saburrale, son tube digestif n'est pas troublé. L'état général est excellent. Il y a seulement de la fièvre, mais même quand elle atteint son point culminant, le malade est debout, à peine gêné.

L'éruption est exceptionnelle; jamais observée chez les indigènes, un seul cas chez un Européen, où elle revêtit l'aspect des taches rosées lenticulaires de la typhoïde et ne dura que 48 heures.

La fièvre a présenté chez tous les sujets des caractères d'une constance remarquable; sans doute, est-ce en liaison avec le parfait état physique des sujets qui furent choisis.

Technique de l'inoculation de la maladie à l'homme.

Les vaginales, la rate, les surrénales et parfois le cerveau de cobaye infecté sont broyés et émulsionnés dans du sérum physiologique à 9‰. La dilution, qui peut être variable, est généralement faite au $\frac{1}{1.000}$ et 2 cc. en sont injectés en plein deltoïde.

Localement, on observe dans les heures qui viennent

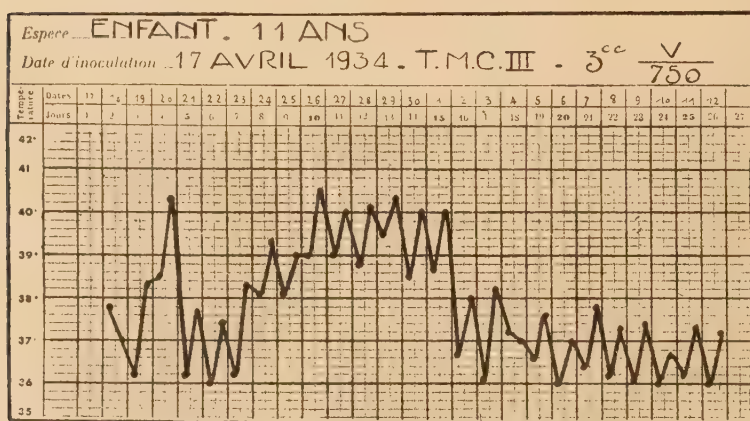


FIG. 7. — Forme fébrile, typique de Typhus murin expérimental.
Virus T. M. C. III : dose moyenne, enfant.

un peu d'œdème, quelquefois un empâtement douloureux.

La température n'apparaît que 48 heures après l'inoculation, monte et dépasse 40°. Mais elle vient seule, sans frisson, sans altération de l'état général. Ce clocher dure deux à trois jours et la température revient à la normale. C'est le témoignage de l'infection; une injection d'une

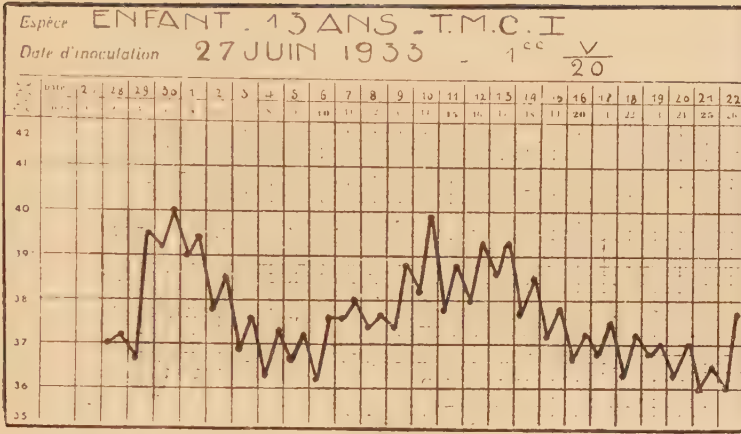


FIG. 8. — Forme fébrile typique. Virus T. M. C. III;
dose faible, enfant.

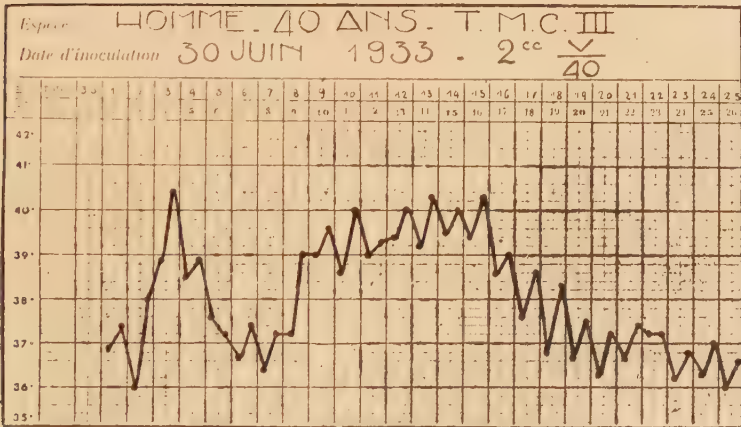


FIG. 9. — Forme fébrile typique. Virus T. M. C. III;
dose très forte, adulte.

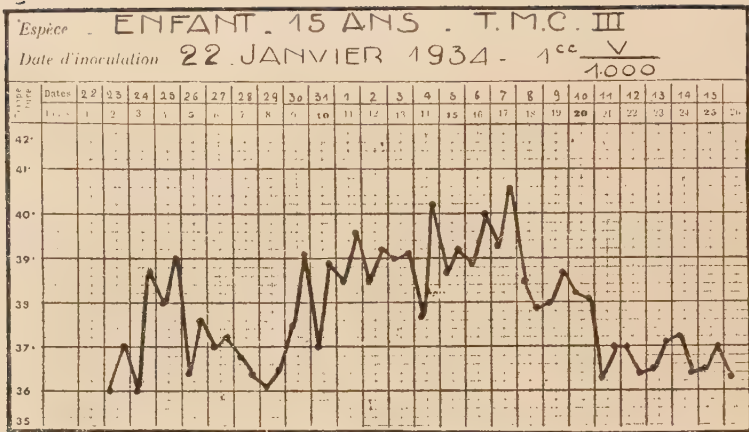


FIG. 10. — Forme typique, mais plus atténuée que les précédentes.
Virus T. M. C. III; dose très forte, enfant.

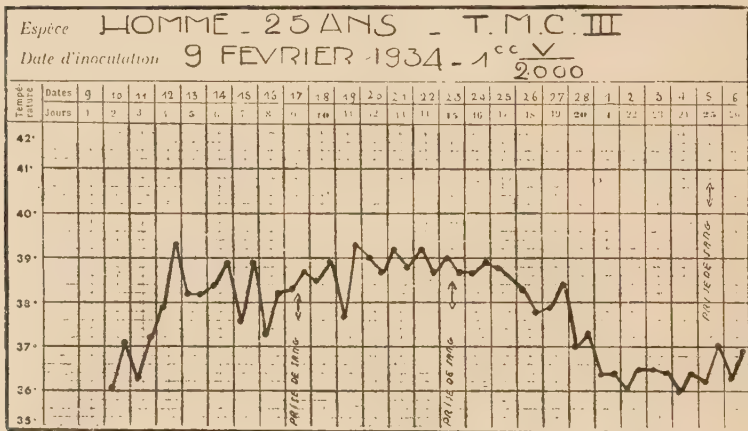


FIG. 11. — Forme légère. Indication du premier clocher. Dôme abaissé.
T. M. C. III; dose très faible, adulte.

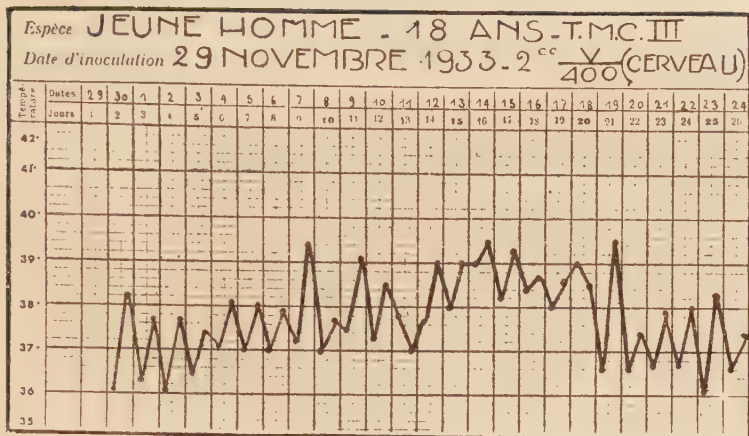


FIG. 12. — Forme légère, le minaret manque, ce qui est presque la règle lorsque l'inoculation est faite avec le cerveau. T. M. C. III; cerveau, dose moyenne, jeune homme européen.

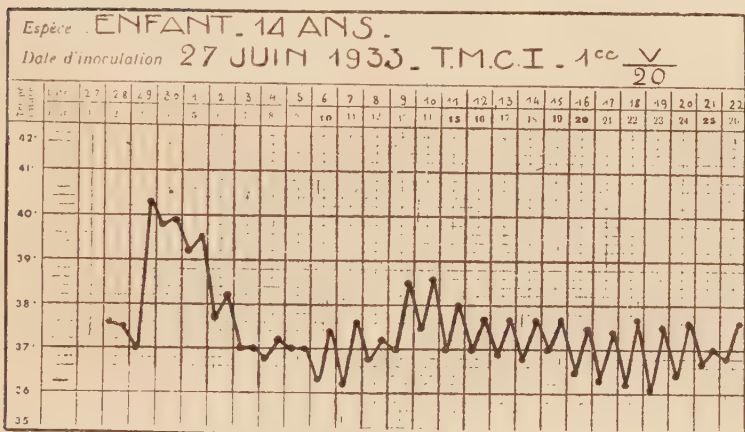


FIG. 13. — Forme légère. Le minaret est très marqué, le dôme à peine indiqué; forme de transition avec la forme abortive où le minaret, seul, est indiqué. T. M. C. I; forte dose, enfant.

même émulsion, stérilisée, ne donne pas cette réaction. Elle annonce donc ce qui va suivre.

Deux jours d'apyrexie, puis la température remonte et demeure aux environs de 40° sept jours en moyenne; le matin généralement moins élevée que le soir : au huitième jour, elle redescend à la normale sans qu'il y ait d'hypothermie.

Le malade est resté intact à tout autre point de vue; il ne connaît ni asthénie, ni amaigrissement, ni crise au moment de la défervescence (fig. 7, 8, 9, 10).

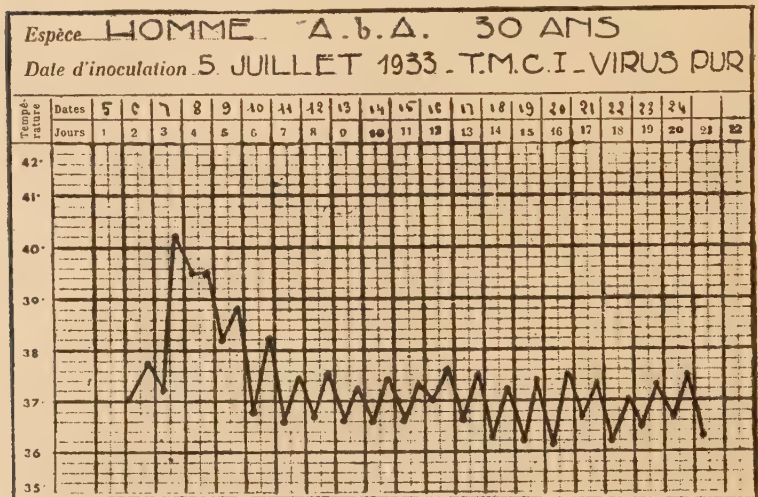


FIG. 14. — Forme abortive, seule la première réaction fébrile est indiquée.
T. M. C. I; forte dose, adulte.

Cette première forme est la forme typique du Typhus murin chez l'homme; mais on pourrait dire aussi que c'est la forme grave, parce qu'on ne peut lui opposer que des formes légères ou abortives.

La forme légère est rigoureusement la même que la forme typique, à cela près que tout est atténué, estompé, rapetissé (fig. 11); quelques fois même, le premier clocher (que le pays a fait nommer : minaret) est absent; il reste

seulement un dôme où la température atteint au maximum 39°5 (fig. 12).

On peut voir aussi une forme où le minaret est très net, mais la suite par contre a tout à fait disparu (fig. 13); c'est presque la forme abortive où la fièvre n'est apparue que deux jours pour donner le minaret (fig. 14).

Voici trois séries de Typhus murin chez l'homme et les réactions.

1^{re} série.

Réaction typique	21
Réaction faible	14
Réaction abortive	8
Pas de réaction.....	5
Total.....	48

2^e série.

Réaction typique	12
Réaction faible	9
Réaction abortive	5
Pas de réaction.....	4
Total.....	30

3^e série.

Réaction typique	9
Réaction faible	5
Réaction abortive	4
Pas de réaction.....	1
Total.....	19

La réaction de Weil-Félix recherchée systématiquement avant l'inoculation a toujours été négative que ce soit avec les *Proteus OX19*, *OX2*, *OXK* ou avec *B. Byzan-tinus*.

Après la maladie, elle est restée souvent négative, également; voici ce qu'elle a donné :

<i>Réaction fébrile abortive.</i>		<i>Réaction fébrile légère.</i>		<i>Réaction fébrile typique.</i>	
W-F négatif ...	8	W-F négatif..	9	W-F négatif..	6
W-F 1/50	3	W-F 1/30	1	W-F 1/30	4
		W-F 1/50	1	W-F 1/50	3
		W-F 1/200 ...	1	W-F 1/125 ...	3
		W-F 1/300 ...	1	W-F 1/150 ...	2
				W-F 1/300 ...	1

Deux Européens ayant fait la maladie eurent par contre des réactions de Weil-Félix au 1/600 et au 1/800.

Présence du virus dans le sang des malades.

Pendant la période fébrile du Typhus murin chez l'homme, le sang est pris par ponction veineuse et inoculé à un cobaye. Cet animal fait à son tour un Typhus fébrile mais très peu de réaction scrotale; à l'autopsie très petite vaginalite, mais rate augmentée de volume et granuleuse. Son cerveau sert au passage chez un cobaye neuf qui fait, après huit jours d'incubation, une température et une vaginalite typiques.

On fit une seconde expérience afin de renouveler le phénomène, mais cette fois il fallut cinq passages sur cobayes pour faire réapparaître la maladie du cobaye avec tous ses caractères.

Transmission du Typhus murin par les poux.

G. BLANC et ses collaborateurs ont enfin voulu se rendre compte de la possibilité de transformer des cas isolés de Typhus murin chez l'homme en de petites épidémies par le moyen classique et normal de dissémination du Typhus historique, c'est-à-dire les poux.

Avant eux, MOOSER et DUMNER avaient montré la possibilité d'infecter le pou sur singe malade ou au contraire par la méthode de WEIGL. Broyés et inoculés au cobaye

ils lui donnent la maladie, mais par contre ils ne peuvent la transmettre eux-mêmes par piqûres.

LÉPINE publia des résultats identiques pour des expériences faites sur le singe.

La transmission du virus murin d'homme à homme non encore démontrée, intéressa G. BLANC et ses collaborateurs qui, dans ce but, firent piquer leurs malades en plein Typhus expérimental par des poux.

Voici l'expérience : deux hommes, au cours d'une maladie typique, nourrissent des poux non infectés antérieurement. Certains de ces parasites sont prélevés journellement pendant toute la durée de la maladie de l'homme et injectés à des cobayes différents. Aucun cobaye ne fit le Typhus. Il ne fut jamais possible de montrer l'infection des poux.

Ceci enlevait un gros souci : celui toujours possible de faire naître une épidémie au cours des recherches à venir de vaccination.

BILIATION DU VIRUS

ET

EXPÉRIENCE DE VACCINATION

L'idée d'employer le virus du Typhus murin vivant pour vacciner contre lui-même et contre le Typhus historique naquit de l'observation, vue précédemment, que la maladie elle-même ne présentait aucun caractère de gravité, ce que l'on ne peut pas dire du Typhus historique qui, au cours de certaines épidémies, a tué les deux tiers des personnes qu'il a touchées.

1^{er} temps : Biliation.

BLANC et ses collaborateurs se souvenaient de l'expérience de l'un d'eux, faite à Athènes avec CAMINOPETROS, montrant l'action virulicide de la bile de bœuf sur le virus de la dengue.

Avant qu'ils reprissent cette action de la bile sur les virus, en l'espèce les virus typhiques, un seul travail dirigé dans le même sens avait été fait en 1911 à Mexico par GAVINO et GIRARD qui n'avaient vu que le phénomène brutal de destruction du virus.

Mais les résultats, que je ne rappellerai pas ici, de BLANC et CAMINOPETROS avec le virus de la dengue autorisaient par analogie de grands espoirs.

La bile employée était la bile de bœuf chauffée à 120°, filtrée sur papier Chardin, mise en ampoules, puis stérilisée.

De courtes expériences furent faites sur cobayes, mais les auteurs, se basant sur les travaux antérieurs de vaccination qui interdisent de généraliser de l'animal à

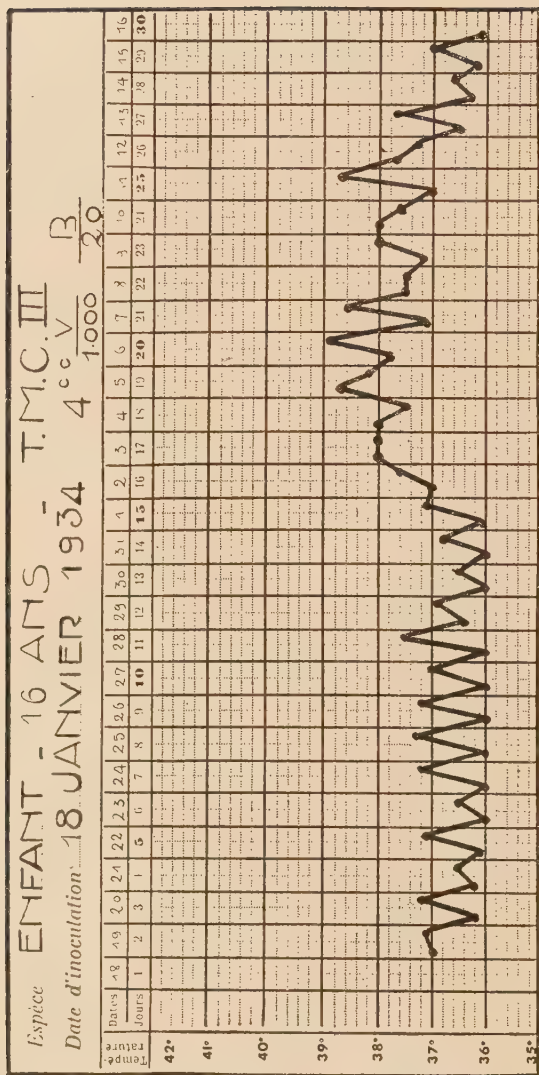


Fig. 15. — Réaction fébrile et tardive à la suite d'une dose moyenne de vaccin bilié. Jeune homme.

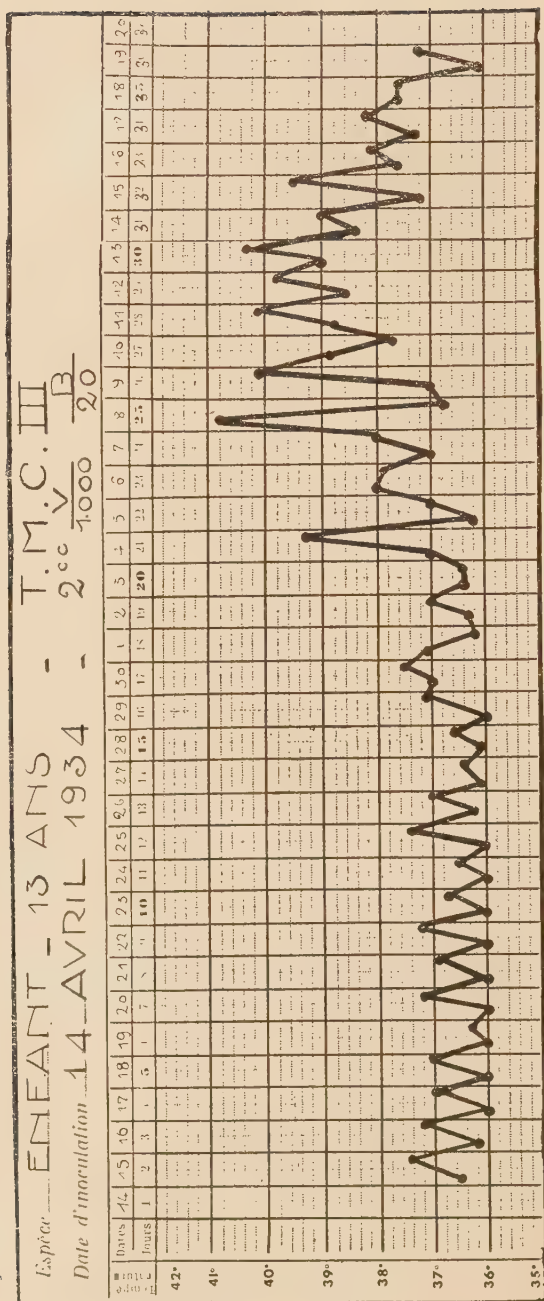


Fig. 17. — Réaction très forte retardée à la suite de l'inoculation d'une quantité moyenne de vaccin bilé. Enfant.

l'homme, comprirent vite la nécessité d'expérimenter directement sur l'homme.

2^e temps : 1^{re} Vaccination.

La première expérience fut ainsi menée :

Le virus (émulsion dans le sérum physiologique de broyats d'organes virulents : vaginales rate surrénales) était bilié au 1/20 pendant un quart d'heure. L'injection se faisait en plein deltoïde. Elle eût lieu sur 120 sujets qui furent suivis pendant un mois et à qui l'on prit la température matin et soir.

Parmi eux, 95 sujets ne réagirent pas du tout; 25 par contre firent une réaction fébrile, ce qui prouva que le virus était resté vivant.

Chez les 25 sujets qui réagirent, il n'a pas été trouvé de courbe fébrile caractéristique comme avec l'inoculation de virus pur; le minaret n'existe plus jamais, le dôme est abaissé, il est d'une durée inconstante mais en moyenne de 8 jours. En dehors de la fièvre, aucun signe clinique. L'incubation est dans l'ensemble plutôt retardée (fig. 15, 16, 17, 18).

On a pu faire l'hypothèse que c'était une cause non découverte qui avait transformé en affection apparente la maladie inapparente que faisaient 95 d'entre eux.

La réaction de Weil-Félix fut toujours négative chez les 95 vaccinés qui ne réagirent pas; positive très légèrement chez les 25 ayant réagi.

La recherche du virus dans le sang des vaccinés fut toujours vaine, quel que soit l'éloignement entre la vaccination et la prise de sang, même chez ceux qui firent une courbe fébrile nette.

Des poux nourris sur des vaccinés n'ont à aucun moment pu montrer qu'ils étaient infectés.

Voici la réaction consécutive à l'inoculation de virus bilié : elle est minime; aussi est-ce dans cette voie qu'il fallait poursuivre et de plus contrôler.

IMMUNITÉ CHEZ L'HOMME CONSÉCUTIVE A UNE ATTEINTE DE TYPHUS MURIN

Il était nécessaire tout d'abord de savoir si chez l'homme il existait des immunités croisées entre le Typhus murin de Casablanca et les autres Typhus.

Cette première recherche entreprise eût une conclusion entièrement positive.

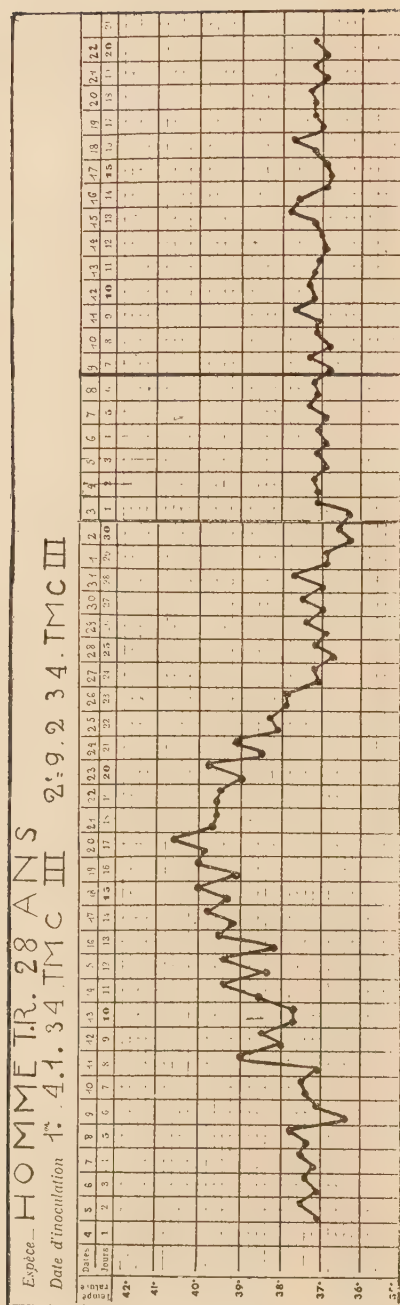
Le Typhus murin protège contre lui-même.

9 sujets éprouvés 45 jours après la maladie (4 réactions typiques, 2 moyennes, 2 faibles, 1 abortive au T. M. C. III) (fig. 19-20). Aucune réaction. Témoin malade.

La même expérience reprise avec un écart de 243 jours a donné un résultat identique (fig. 21). Témoin malade.

Le Typhus de Casablanca protège contre le Typhus murin de n'importe quelle origine.

Épreuve faite sur 7 sujets d'abord avec une souche toulonnaise (T. M. T.) fournie par MARCANDIER, puis sur trois sujets avec une souche mexicaine (T. M. M.) fournie par C. NICOLLE. Aucune réaction (fig. 22 et 23). Témoins malades.



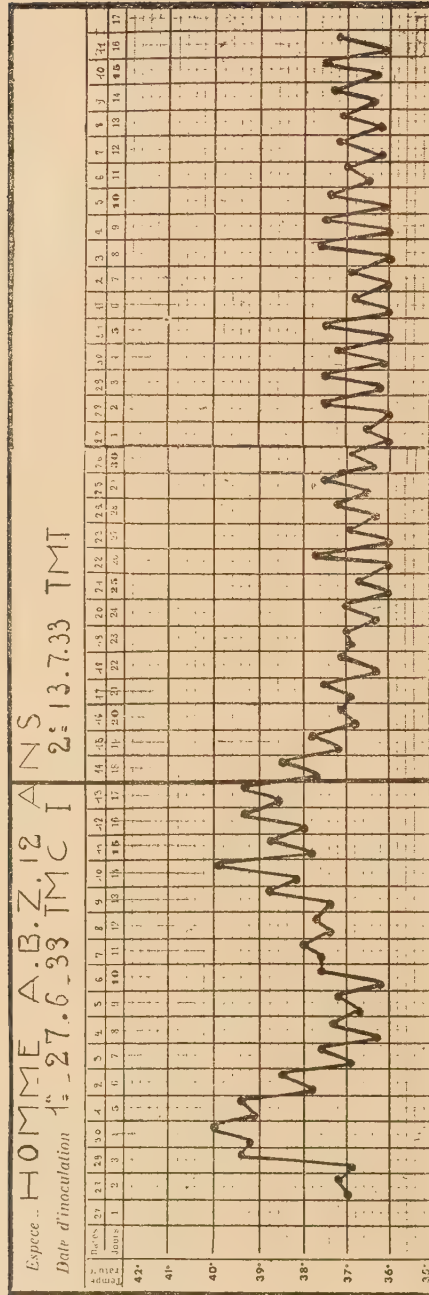


Fig. 21. — Immunité donnée par le virus T. M. C. III, contre une autre souche de virus murin de Casablanca, T. M. C. IV.

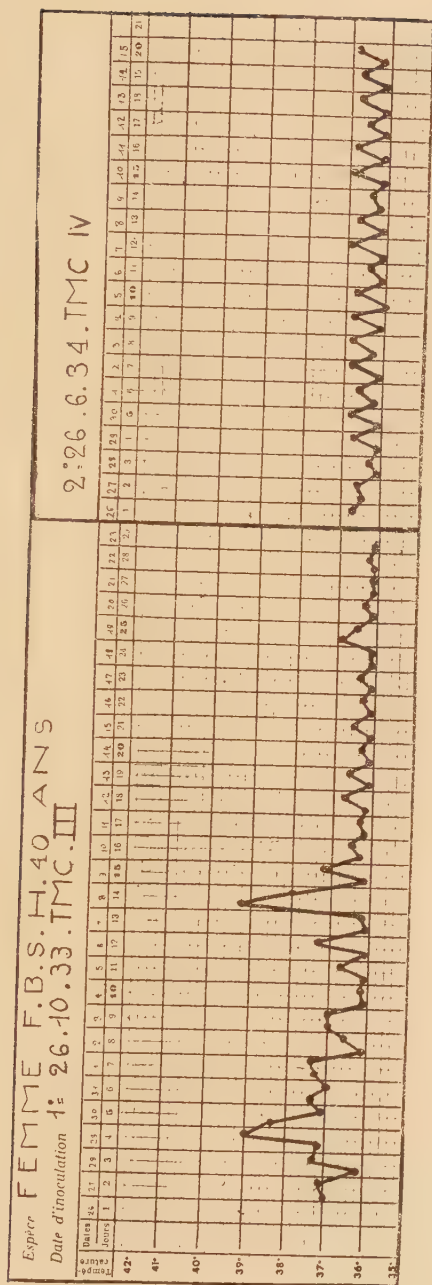


Fig. 22. — Immunité donnée par le virus T. M. C. I., contre le virus de Toulon (T. M. T.). Réinoculation après 16 jours.

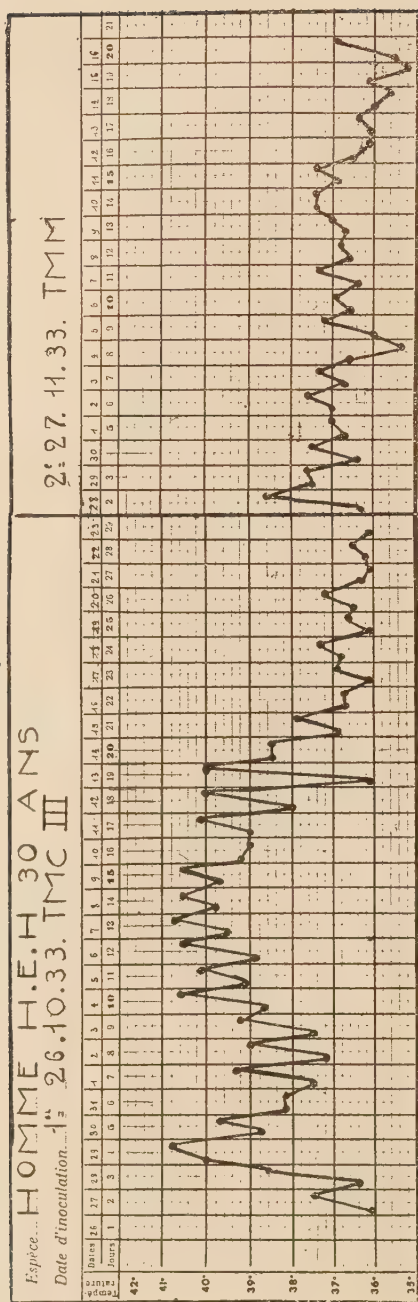


Fig. 23. — Immunité donnée par le virus de Casablanca T. M. C. III, contre le virus de Mexico (T. M. M.).
Réinoculation après 38 jours.

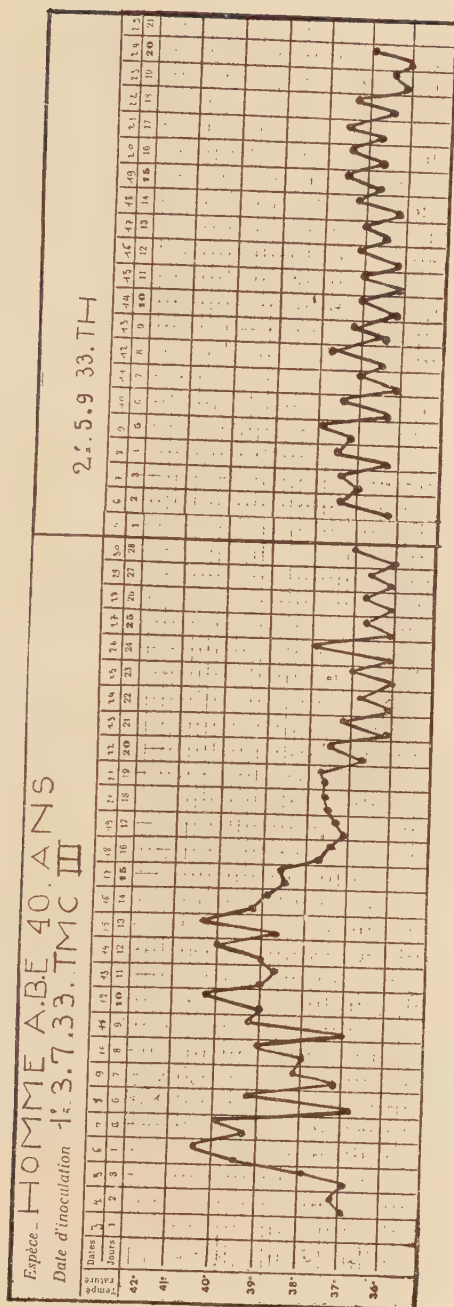


Fig. 24. — Immunité donnée par le virus de Casablanca T. M. C. III, contre le virus exanthématique historique (T. H.).

Le Typhus murin de Casablanca protège contre le Typhus exanthématique historique.

Ce fait, qui n'avait été antérieurement démontré que sur animaux par MOOSER et SPARROW, fut contrôlé sur l'homme.

Il donna lui aussi un résultat absolu (fig. 24). Deux hommes éprouvés après un délai de deux mois ne réagirent aucunement. Un singe (*Macaca sylvanus*) pris comme témoin, fit une terrible maladie et mourut. L'affection de cet animal fut caractérisée par un examen histopathologique *post-mortem* qui permit de retrouver dans le cerveau les nodules de POPOFF-PROWAZEK (fig. 25).

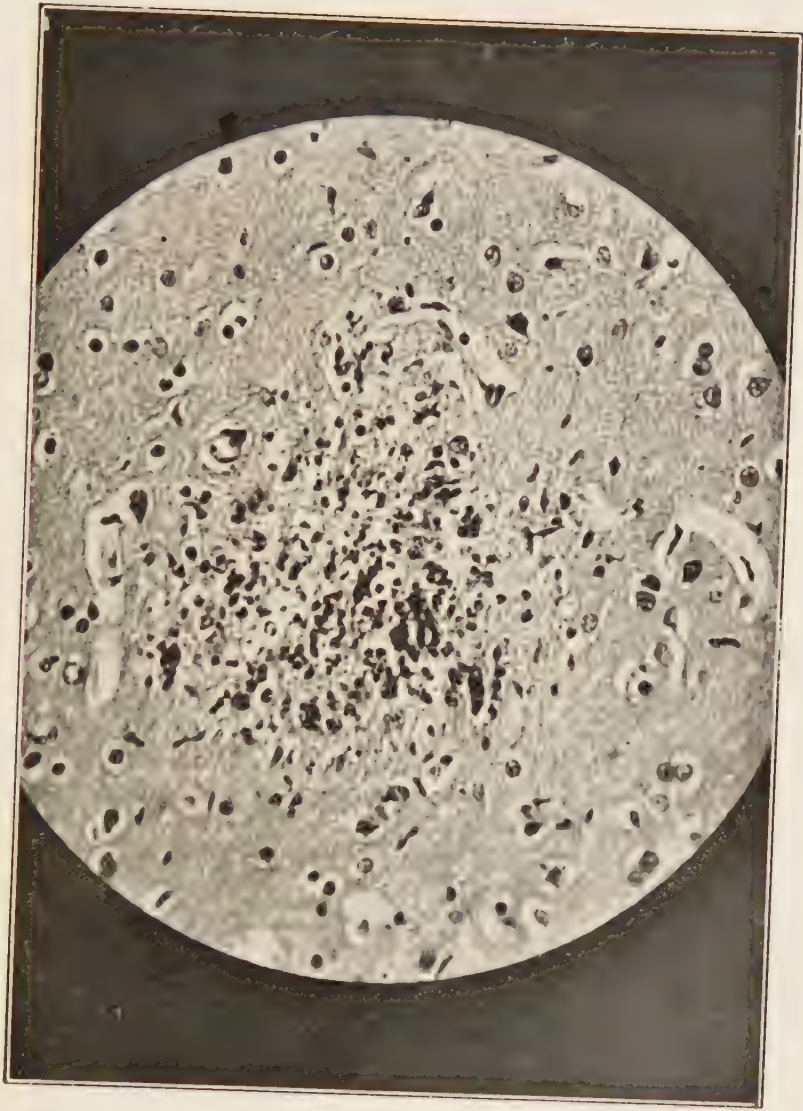


FIG. 25. — Microphotographie d'un nodule typhique. Nodule de POPOFF-PROWAZEK, cerveau du singe (*Macaca Sylvanus*), mort du Typhus.

TABLEAUX
D'INOCULATION ET DE RÉINOCULATION
DE DIFFÉRENTS VIRUS
TYPHIQUES, MURINS ET HISTORIQUE

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES INOCULÉS ET RÉINOCULÉS

AVEC LES TYPHUS MURIN DE CASABLANCA (T. M. C. I, T. M. C. III), DE TOULON (T. M. T.), DE MEXICO (T. M. M.)
ET DE TYPHUS HISTORIQUE (T. H.).

N° de la Série	Nom et âge	Date d'inoculation	Nature et dose de virus	Réaction	Écart en jours entre les 2 inoculations	Date de réinoculation	Nature et dose de virus	Réaction
1° T. M. C. I CONTRE T. M. C. I								
1	M. B. M., 12 ans	26/6/33	T. M. C. I $\frac{1}{20}$	+	13	9/7/33	T. M. C. I $\frac{V}{2 \text{ cc. } 20}$	—
1	M. B. H. D., 12 ans	27/6/33	T. M. C. I $\frac{1}{20}$	++	12	9/7/33	$\frac{V}{2 \text{ cc. } 20}$	—
2° T. M. C. III CONTRE T. M. C. III								
17	A. B. B., 14 ans	27/11/33	T. M. C. III filtré $\frac{1}{75}$	—	81	16/2/34	T. M. C. III $\frac{V}{2 \text{ cc. } 100}$	—
23	T. R., 28 ans	4/1/34	T. M. C. III cerveau centrifugé $\frac{1}{500}$	+++	36	9/2/34	T. M. C. III $\frac{V}{4 \text{ cc. } 200}$	—

24	B. b. L., 22 ans	18/1/34	T. M. C. III filtré I 1.000	+	29	16/2/34	T. M. C. III V 2 cc. 1.000	—
25	L. B. E., 45 ans	18/1/34	T. M. C. III filtré I 500	++	29	16/2/34	T. M. C. III V 2 cc. 2.000	—
26	M. O. H., 22 ans	18/1/34	T. M. C. III filtré I 250	+++	29	16/2/34	T. M. C. III V 2 cc. 1.000	—
27	M. b. A., 15 ans	22/1/34	T. M. C. III I 1.000	+++	28	16/2/34	T. M. C. III V 2 cc. 1.000	—
28	M., 28 ans	9/2/34	T. M. C. III I 2.000	+++	33	14/3/34	T. M. C. III V 2 cc. 120	—
30	M. A., 40 ans	21/2/34	T. M. C. III I 250	++	51	13/4/34	T. M. C. III V 2 cc. 80	—
30	A. b. B., 13 ans	21/2/34	T. M. C. III I 250	+	51	13/4/34	T. M. C. III V 2 cc. 80	—

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES INOCULÉS ET RÉINOCULÉS (suite)

N° de la Série	Nom et âge	Date d'inoculation	Nature et dose de virus	Réaction	Écart en jours entre les 2 inoculations	Date de réinoculation	Nature et dose de virus	Réaction
3° T. M. C. III CONTRE T. M. C. IV								
15	F. B. S. H., 40 ans	26/10/33	T. M. C. III $\frac{1}{25}$	++	243	26/6/34	T. M. C. IV $\frac{V}{2 \text{ cc. } 25}$	—
4° T. M. C. I CONTRE T. M. T.								
1	A. b. Z., 12 ans	27/6/33	T. M. C. I $\frac{1}{20}$	+++	16	13/7/33	T. M. T. $\frac{V}{2 \text{ cc. } 20}$	—
5° T. M. C. III CONTRE T. M. T.								
2	M. b. M., 14 ans	29/6/33	T. M. C. III $\frac{1}{20}$	+++	14	13/7/33	T. M. T. $\frac{V}{1 \text{ cc. } 20}$	—
2	Micro, 25 ans	29/6/33	T. M. C. III $\frac{1}{20}$	+	14	13/7/33	T. M. T. $\frac{V}{1 \text{ cc. } 20}$	—
3	A. M. b. A., 40 ans	30/6/33	T. M. C. III $\frac{1}{20}$	+++	20	20/7/33	T. M. T. $\frac{V}{2 \text{ cc. } 20}$	—

6° T. M. C. III CONTRE T. M. M.

13	H. e. H., 30 ans	26/10/33	T. M. C. III $\frac{1}{30}$	+++	38	27/11/33	T. M. M. $\frac{V}{1 \text{ cc. } \frac{25}{20}}$	—
18	R. b. H., 38 ans	27/11/33	T. M. C. III filtré $\frac{1}{50}$	—	50	16/1/34	T. M. M. $\frac{V}{2 \text{ cc. } \frac{20}{20}}$	—

7° T. M. M. CONTRE T. M. C. III,

22	A. b. S., 18 ans	30/11/33	T. M. M. centrifugé $\frac{1}{200}$	—	46	15/1/34	T. M. C. III $\frac{V}{4 \text{ cc. } \frac{250}{20}}$	—
----	---------------------	----------	---	---	----	---------	---	---

8° T. M. T. CONTRE T. H.

3	A. b. A., 30 ans	20/7/33	T. M. T. $\frac{1}{20}$	+++	46	5/9/33	T. H. $\frac{V}{2 \text{ cc. } 5 \frac{20}{20}}$	—
4	A. b. E., 15 ans	3/7/33	T. M. C. III $\frac{1}{20}$	+++	63	5/9/33	T. H. $\frac{V}{2 \text{ cc. } 5 \frac{20}{20}}$	—
20	A. b. M., 20 ans	29/11/33	T. M. C. III cerveau centrifugé $\frac{1}{20}$	—	51	19/1/34	T. H. $\frac{V}{2 \text{ cc. } \frac{30}{20}}$	—

VACCINATION CONTRE LE TYPHUS MURIN ET CONTRE LE TYPHUS HISTORIQUE AU MOYEN DE VIRUS MURIN DE CASABLANCA BILIÉ

Je vais donner tout de suite les résultats de cette vaccination avant d'en donner dans le détail, sa technique et la préparation du vaccin.

1^o Vaccination contre le typhus murin et contrôle.

Dans un premier temps eût lieu la vaccination par virus (T. M. C. III) bilié.

Dans un deuxième temps, c'est-à-dire dans un délai de 12 à 50 jours, eût lieu l'épreuve, avec du virus pur; le virus fut manié à forte dose au début; plus tard, on utilisa seulement la $\frac{1}{2.000}$ partie du virus total fourni

par un cobaye (dont les seuls organes utilisés sont les vaginales, la rate et les surrénales), dose qui se montra constamment infectante pour l'homme.

Dans aucun cas, aucun vacciné n'a réagi à l'épreuve, quelle que soit la dose, quel que soit le délai (ce dernier terme fut une fois de 191 jours). Les témoins furent tous malades.

L'éloquence de la figure 26 justifie cette vaccination et supplée à de plus amples affirmations.

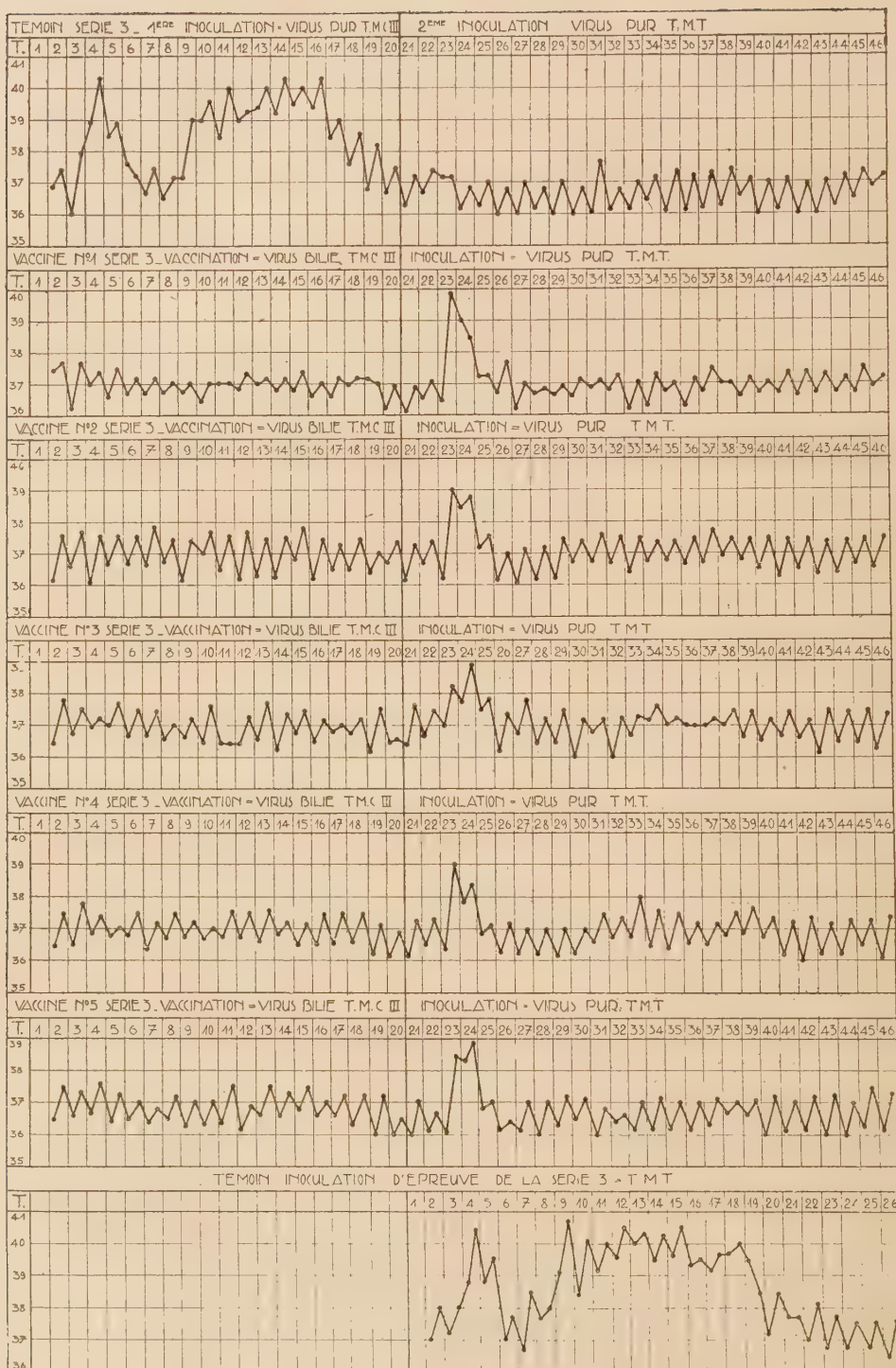


FIG. 26. — Tableau de la série de vaccination N°3. Cinq sujets vaccinés avec du Typhus murin T. M. C. III ne réagissent pas, le témoin inoculé avec du virus pur a une réaction typique. Témoin et vaccinés sont éprouvés par inoculation de virus murin de Toulon, T. M. T., en même temps qu'un sujet témoin. Seul ce dernier réagit.

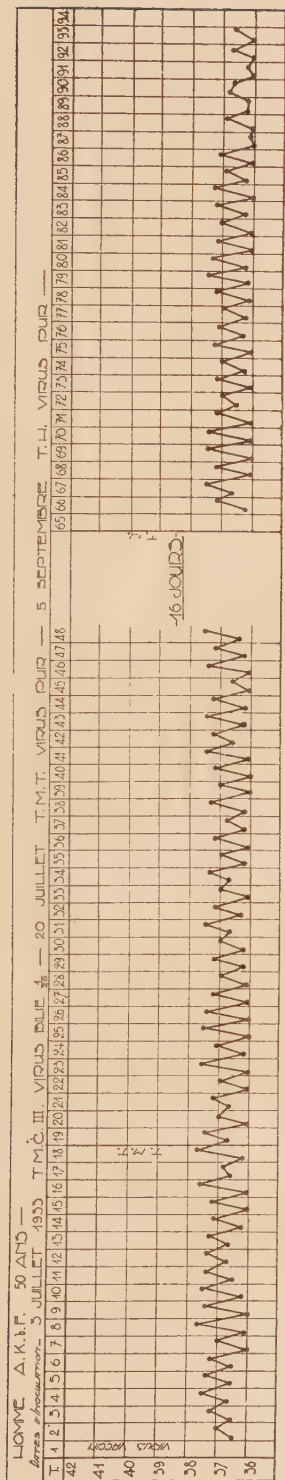


FIG. 27. — Sujet vacciné avec du vaccin bilé T. M. C. III. Pas de réaction; 1^{re} inoculation d'épreuve avec du virus murin de Toulon (T. M. T.) Pas de réaction; 2^e inoculation d'épreuve avec du virus de Typhus historique (T. H.). Pas de réaction.

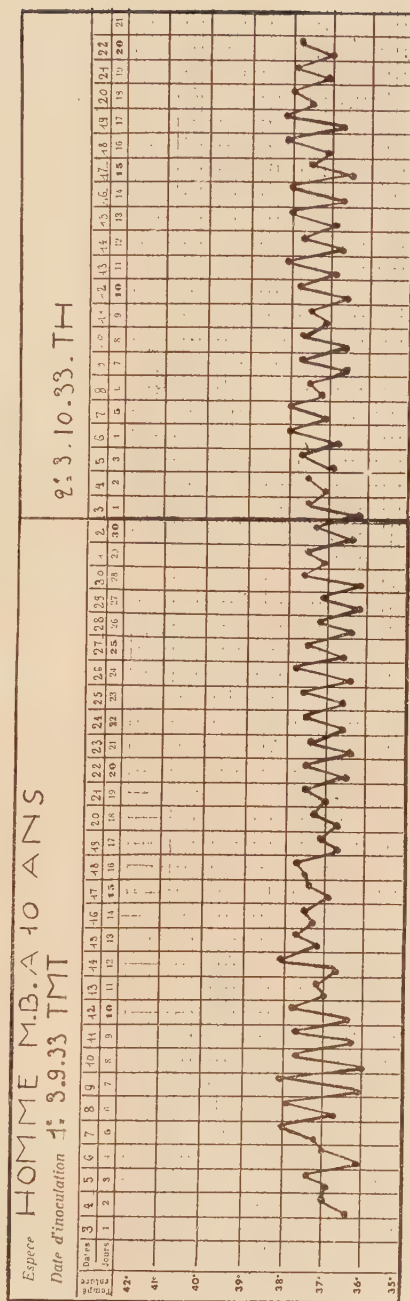


FIG. 28. — Sujet vacciné avec du virus bilé. Typhus murin T. M. T. éprouvé directement 30 jours plus tard, avec du virus de Typhus exanthématique historique (T. H.).

2^o Vaccination contre le typhus historique et contrôle.

Cette dernière épreuve devait être faite puisqu'elle constituait le but final des expériences.

Aussi, tous les vaccinés qui avaient résisté à l'inoculation de Typhus murin furent-ils mis ensuite à l'épreuve d'une dose énorme ($1/20$ de cerveau = 250 doses infectantes pour NICOLLE) de virus de Typhus historique. Onze expériences furent faites : aucun sujet vacciné ne réagit au Typhus historique alors que les témoins (cobayes et singes) furent malades (fig. 27).

Enfin, six vaccinés subirent l'épreuve directe au Typhus historique sans qu'on fit auparavant celle au Typhus murin. Aucun ne réagit (fig. 28).

Deux épreuves au Typhus historique eurent lieu 64 jours après la vaccination. Résultat identique.

TABLEAUX DE VACCINATION
CONTRE LES DIVERS TYPHUS MURINS
ET HISTORIQUE
AU MOYEN DU VIRUS VIVANT BILIÉ

TABLEAU DE VACCINATION.

N ^o de la série	Nom et âge	Date de la vaccin.	Nature et dose du vaccin	Réac- tion	Écart en jours entre vaccin. et inoc.	Date d'inocula- tion	Nature et dose du virus	Réac- tion	Écart en jours entre 1 ^{re} et 2 ^e inoc.	Date	Nature et dose du virus	Réac- tion
1 ^o VACCINÉS VIRUS MURIN T. M. T., ÉPROUVÉS VIRUS MURIN T. M. C. III												
7	M. E. K., 12 ans	3/9/33	T. M. T. V 2 cc. 40	+	31	4/10/33	T. M. C. III V 2 cc. 20	—				
8	A. b. L., 35 ans	3/9/33	T. M. T. V 2 cc. 40	—	31	4/10/33	T. M. C. III V 2 cc. 20	—				
8	A. b. M., 40 ans	3/9/33	T. M. T. V 2 cc. 40	+	31	4/10/33	T. M. C. III V 2 cc. 20	—				
8	S. A. b. M., 40 ans	3/9/33	T. M. T. V c cc. 40	—	31	4/10/33	T. M. C. III V 2 cc. 20	—				

2° VACCINÉS VIRUS MURIN T. M. C. III, ÉPROUVÉS VIRUS MURIN T. M. T., T. M. M., T. M. C. III.

4	H. b. A., 32 ans	3/9/33	T. M. C. III V 2 cc. 40	—	17	20/9/33	T. M. T. V 2 cc. 50			
11	E. b. S., 12 ans	4/10/33	T. M. C. III V 2 cc. 150	—	54	27/11/33	T. M. M. V 2 cc. 25			
12	B. b. A., 13 ans	4/10/33	T. M. C. III V 2 cc. 200	+	191	13/4/34	T. M. C. III V 2 cc. 30			

3° VACCINÉS VIRUS MURIN T. M. C. III, ÉPROUVÉS 2 FOIS AVEC DES VIRUS MURINS DIFFÉRENTS.

9	B. b. A., 40 ans	4/10/33	T. M. C. III V 2 cc. 50	+	54	27/11/33	T. M. M. V 1 cc. 25	137	13/4/34	T. M. C. III V 2 cc. 80
12	N., 12 ans	4/10/33	T. M. C. III V 2 cc. 200	—	54	27/11/33	T. M. M. V 1 cc. 25	137	13/4/34	T. M. C. III V 2 cc. 80

TABLEAU DE VACCINATION (suite)

N ^o de la série	Nom et âge	Date de la vaccin.	Nature et dose du vaccin	Réac- tion	Écart en jours entre vaccin. et inoc.	Date d'ino- cula- tion	Nature et dose du virus	Réac- tion	Écart en jours entre 1 ^{re} et 2 ^e inoc.	Date	Nature et dose du virus	Réac- tion
4 ^o VACCINÉS VIRUS MURIN, ÉPROUVÉS VIRUS MURIN, PUIS VIRUS TYPHUS HISTORIQUE.												
1	A. b. A., 35 ans	27/6/33	T. M. C. I V 2 cc. 30	—	12	9/7/33	T. M. C. I V 2 cc. 30	—	85	3/10/34	T. H. V 2 cc. 15	—
3	S. M. B. L. 18 ans	30/6/33	T. M. C. III V 2 cc. 30	—	20	20/7/33	T. M. T. V 2 cc. 30	—	47	5/9/33	T. H. V 2 cc. 5 20	—
3	L. M., 25 ans	30/6/33	T. M. C. III V 2 cc. 30	—	20	20/7/33	T. M. T. V 2 cc. 30	—	47	5/9/33	T. H. V 2 cc. 5 20	—
3	M. B. H., 40 ans	30/6/33	T. M. C. III V 2 cc. 30	—	20	20/7/33	T. M. T. V 2 cc. 30	—	47	5/9/33	T. H. V 2 cc. 5 20	—
3	T. b. M., 40 ans	30/6/33	T. M. C. III V 2 cc. 30	—	20	20/7/33	T. M. T. V 2 cc. 30	—	75	3/10/33	T. H. V 2 cc. 15	—

3	E. b. A., 40 ans	30/6/33	T. M. C. III V 2 cc. 30	—	20	20/7/33	T. M. T. V 2 cc. 30	—	75	3/10/33	T. H. V 2 cc. 15	—
4	A. K. b. F., 50 ans	3/7/33	T. M. C. III V 2 cc. 40	—	17	20/7/33	T. M. T. V 2 cc. 30	—	47	5/9/33	T. H. V 2 cc. 5 20	—
4	L. b. H. 12 ans	3/7/33	T. M. C. III V 2 cc. 40	—	17	20/7/33	T. M. T. V 2 cc. 30	—	47	5/9/33	T. H. V 2 cc. 5 20	—
4	A. K. R., 25 ans	3/7/33	T. M. C. III V 2 cc. 40	—	17	20/7/33	T. M. T. V 2 cc. 50	—	47	5/9/33	T. H. V 2 cc. 5 20	—
5	D. b. H., 15 ans	5/7/33	T. M. C. I V 2 cc. 30	—	25	30/7/33	T. M. T. V 1 cc. 5 30	—	65	3/10/33	T. H. V 2 cc. 15	—
5	S. b. E., 10 ans	5/7/33	T. M. C. I V 2 cc. 50	—	25	30/7/33	T. M. T. V 1 cc. 5 30	—	37	5/9/33	T. H. V 2 cc. 5 20	—
6	L. V., 12 ans	7/7/33	T. M. C. III V 2 cc. 17	—	23	30/7/33	T. M. T. V 1 cc. 5 30	—	37	5/9/33	T. H. V 2 cc. 5 20	—
6	B. R., 12 ans	7/7/33	T. M. C. III V 2 cc. 17	—	23	30/7/33	T. M. T. V 1 cc. 5 30	—	37	5/9/33	T. H. V 2 cc. 5 20	—

N ^o de la série	Nom et âge	Nature et dose du vaccin	Réaction	Date de la vacc.	Écart en jours entre vacc. et inocul.	Date de l'inocul.	Nature et dose du virus	Réaction
5 ^o VACCINÉS VIRUS MURIN, ÉPROUVÉS DIRECTEMENT VIRUS TYPHUS HISTORIQUE.								
5	M. b. M., 15 ans	T. M. C. I. V 2 cc. 30	—	5/7/33	62	5/9/33	T. H. V 2 cc. 5 $\frac{20}{20}$	—
5	A. b. M., 15 ans	T. M. C. I. V 2 cc. 30	++	5/7/33	62	5/9/33	T. H. V 2 cc. 5 $\frac{20}{20}$	—
6	L. M., 40 ans	T. M. C. III V 2 cc. 17	++	7/7/33	60	5/9/33	T. H. V 2 cc. 5 $\frac{20}{20}$	
8	M. b. A., 10 ans	T. M. T. V 1 cc. 40		3/9/33	30	3/10/33	T. H. V 2 cc. 15	
8	A. b. A., 12 ans	T. M. T. V 1 cc. 40		3/9/33	30	3/10/33	T. H. V 2 cc. 15	
8	P. A. R., 65 ans	T. M. T. V 2 cc. 40	—	3/9/33	30	3/10/33	T. H. V 2 cc. $\frac{15}{15}$	

TECHNIQUE DE LA VACCINATION

1^o Préparation du vaccin.

Depuis son isolement à partir des rats de Casablanca, la souche de virus nommée T. M. C. III a été entretenue régulièrement sur cobayes. Son passage a toujours lieu une lignée par cerveau, une lignée par vaginales.

Ceci permet à tout moment d'avoir sous la main un ou plusieurs cobayes aptes à servir à la vaccination.

Cette vaccination, qui doit être faite dans un délai strict, exige une mise au point minutieuse où tous les gestes doivent être prévus comme dans un acte chirurgical.

Voici tout d'abord le matériel nécessaire par fraction de 1.000 hommes à vacciner :

Une boîte métallique stérile contenant les objets stériles suivants, destinés au premier temps de préparation du vaccin :

- 1 paire de ciseaux droits,
- 2 pinces de Kosher,
- 2 pinces à dissection à griffes.

Une deuxième boîte contenant :

- 1 paire de ciseaux droits,
- 1 bistouri,
- 1 pince à dissection à griffes.

Une troisième boîte contenant :

- 1 paire de ciseaux courbes,
- 1 pince à dissection sans griffes.

La première de ces boîtes est utilisée pour l'incision de la peau du cobaye et le rabattement de cette peau.

La seconde boîte sert au prélèvement des vaginales.

La troisième sert au prélèvement de la rate et de la surrénale gauche.

De même est nécessaire toute la verrerie suivante :

- 2 verres à fond rodé,
- 2 baguettes de verre rodées,
- 1 flacon stérile de 1.000 cc.,
- 2 entonnoirs recouverts de gaze,
- Sérum physiologique Q. S,
- 10 flacons-canettes de 125 cc. portant un trait à 95 cc.

(Le tout enveloppé de papier et stérilisé au four.)

De plus, de la bile de bœuf en ampoules de 5 cc. stériles, 3 boîtes de Pétri stériles, du coton, de la teinture d'iode, des pincés.

Le premier temps de la préparation du vaccin doit se faire deux ou trois heures au plus avant son emploi. Il doit se faire dans un endroit autant que possible propre, net, et à l'abri de tout risque de contamination.

Le cobaye choisi est au troisième jour de sa maladie; sa température dépasse sensiblement 40°; son scrotum est très gonflé; les testicules sont irréductibles.

Il est d'abord chloroformé, puis fixé solidement sur le dos par ses quatre membres sur un plateau propre posé à plat sur une table.

Les poils sont mouillés avec un peu d'eau, afin que ceux qui seront coupés au moment de l'incision ne viennent pas souiller le champ opératoire (photos nos 1 et 2).

L'opérateur fait une première incision transversale à la hauteur du bas des côtes; ensuite, deux incisions longitudinales et latérales qui vont jusqu'aux cuisses.



Photographie N° 1.



Photographie N.º 1



Photographie N° 8

Whodunnit No. 1





Photographie No 6.



Photographie N° 7.

Le rabattement de tout le volet ainsi découpé se fait avec deux pinces de Kosher. Les vaginales sont mises à nu; elles apparaissent volumineuses, hémorrhagiques, épaisses (photos 3 et 4).

Les vaginales sont ensuite incisées à la base avec un bistouri, puis retournées, détachées à la pince, coupées en petits fragments et mises dans un des verres à pied stériles (photo 5).

La paroi abdominale est alors incisée longitudinalement; la rate grosse et granuleuse est détachée divisée et mise dans le même verre que les vaginales; enfin, on prend la capsule surrénale gauche qui est d'accès plus facile que la droite.

Les différents organes du cobaye qui ont été ainsi collationnés et réunis dans un verre sont broyés finement à la baguette de verre rodée jusqu'à obtention d'une bouillie homogène (photo 6); on ajoute quelques centimètres cubes de sérum physiologique, on verse le tout sur un entonnoir recouvert d'une gaze stérile (photo 7), on recueille dans un flacon stérile d'une contenance de 1.000 cc. et on verse sur le magma resté sur la gaze tout en continuant de remuer du sérum physiologique jusqu'à l'instant où on aura recueilli exactement 1.000 cc.

C'est ce qu'on appelle la solution mère au $\frac{1}{1.000}$; si l'on avait recueilli 500 cc. seulement, on l'aurait appelée la solution mère au $\frac{1}{500}$.

Cette solution mère est répartie par quantité de 95 cc., dans les flacons-canettes de 125 cc. qui portent un trait indiquant cette quantité de 95 cc. à ne jamais dépasser.

Dès cette opération terminée, on se porte rapidement sur les lieux où doit se faire la vaccination proprement dite

afin que la virulence de la solution mère ne soit pas atténuée par le vieillissement.

2° La vaccination.

Cette vaccination, qui doit toujours être faite en grand, demande un assez nombreux personnel.

1° Un biliateur-chronomètreur qui, comme ce néologisme veut le dire, est chargé de la biliation de la solution mère de virus et qui doit surveiller le temps de contact d'un quart d'heure et par conséquent régler ses gestes suivant le débit des vaccinateurs.

2° Deux ou mieux trois vaccinateurs. S'ils sont deux, ils peuvent vacciner 100 personnes en 7 minutes; s'ils sont trois, ils ne mettent que 4 minutes.

Chaque vaccinateur a, à sa disposition, trois seringues de 5 cc. armées chacune d'une forte aiguille. Il les prend pleines dans une boîte de Pétri stérile et quand elles sont vidées il les repose dans une autre boîte stérile.

3° Un remplisseur de seringues qui suffit pour les trois vaccinateurs, si ceux-ci ne sont pas trop éloignés les uns des autres.

Lorsque tous les sujets à vacciner sont présents et disposés en lignes prêtes à défiler devant les vaccinateurs, le biliateur accomplit le premier geste, prend un des flacons contenant 95 cc. de la solution mère de virus, y ajoute le contenu d'une ampoule de 5 cc. de bile, referme le flacon, renverse pour bien mélanger, compte un quart d'heure exactement, puis verse dans un verre aussitôt confié au remplisseur; les seringues sont remplies et la vaccination commence.

Les sujets se présentent un à un au vaccinateur qui ne bouge pas; leur deltoïde gauche est à nu, préalablement badigeonné de teinture d'iode (photo 8).

Le vaccinateur enfonce son aiguille en plein muscle et



Photographie N° 8.

injecte 1 cc. exactement. Il passe au suivant sans interrompre son travail. Si le biliateur s'aperçoit que l'opération marche à souhait, c'est-à-dire assez vite, il peut mettre en train la biliation d'un deuxième flacon, qui ne sera utilisé toutefois qu'à la condition qu'aucun retard inopiné ne survienne. Je veux dire que, dans ce cas d'un retard, il faudrait rejeter ce flacon s'il avait attendu.

PREMIÈRE GRANDE EXPÉRIENCE DE VACCINATION

L'ADIR

Il n'aurait pas été possible de donner toutes ces précisions sur une technique de vaccination en grand si nous n'avions pas eu l'occasion de l'appliquer; nous n'aurions pas eu non plus une idée aussi nette que nous l'avons maintenant sur l'efficacité de cette vaccination et sur son inocuité lorsqu'elle est faite selon la Méthode.

Cette occasion naquit une première fois, ayant la possibilité de vacciner d'un seul coup 723 hommes au pénitencier indigène de l'Adir, près de Mazagan.

Vaccination.

Cette vaccination eut lieu le 23 juin 1934. Elle fut faite avec deux vaccinateurs et dura un peu moins de 1 heure 20 minutes.

Les 723 hommes dont l'âge moyen était 45 ans furent répartis en deux lots inégaux.

Le premier lot de 414 hommes fut vacciné avec du vaccin au $\frac{1}{500}$.

Le deuxième lot de 309 hommes fut vacciné avec du vaccin au $\frac{1}{1,000}$.

Dans le premier lot, 17 hommes (4,1 %) réagirent et firent une température qui monta au maximum à 39° et dura 36 heures.

Dans le second lot, 4 (1,29 %) seulement réagirent et d'une façon identique.

L'épreuve de vaccination eût lieu le 3 août 1934 en même temps qu'une épreuve de revaccination.

Revaccination.

L'épreuve de revaccination fut faite avec un vaccin au $\frac{1}{1.000}$ sur 144 hommes choisis parmi les 309 qui avaient été une première fois vaccinés avec un vaccin au $\frac{1}{1.000}$, afin de savoir quel serait le résultat de ces deux vaccinations à ce faible taux.

1^{re} Épreuve.

En même temps étaient soumis à l'épreuve de 1 cc. de solution mère pure au $\frac{1}{500}$, 10 hommes : 5 pris parmi les vaccinés au $\frac{1}{500}$ et 5 pris parmi les vaccinés au $\frac{1}{1.000}$. Dans chaque lot deux hommes seulement firent une réaction fébrile de courte durée. En même temps, 5 hommes furent pris comme témoins et firent une maladie typique.

2^e Épreuve.

Le 27 août 1934 eût lieu une dernière épreuve sur les hommes qui avaient été deux fois vaccinés au vaccin au $\frac{1}{1.000}$ bilié. L'épreuve fut faite sur 5 hommes pris au hasard parmi les 144. Aucun ne réagit.

C'est là que se termine cette grande expérience de vaccination de l'Adir qui donnait des résultats très concluants. On pouvait toutefois lui faire une seule critique, c'est d'avoir été faite dans un terrain parfaitement sain et à l'abri de

toute contagion du fait de l'absence de poux; c'est pourquoi il pouvait paraître presque souhaitable que le Hasard veuille bien nous mettre dans le cas d'avoir à intervenir au cours d'une épidémie de Typhus historique où nos efforts auraient été joints à celui du Service de l'Hygiène pratiquant l'épouillage systématique.

Le Hasard l'a voulu, et nous avons fait la deuxième expérience de vaccination en grand : c'est celle de Ouezzane.

DEUXIÈME GRANDE EXPÉRIENCE DE VACCINATION

QUEZZANE

Au début du mois de décembre se déclare une forte épidémie de Typhus historique au Douar Ferciou, près de Quezzane. L'épidémie est heureusement très circonscrite par suite du manque de communications et d'échanges entre ce petit Douar et les populations avoisinantes.

L'épouillage systématique est d'abord pratiqué sur 1.100 hommes.

Le 12 décembre, après avoir été invité à le faire par les services publics, nous nous rendons sur le lieu de l'épidémie et nous pratiquons la vaccination sur toute la population du Douar.

L'épouillage systématique qui avait été fait huit jours avant n'avait pas tout à fait arrêté l'épidémie, puisqu'au cours de la vaccination nous eûmes l'occasion d'écarter deux personnes qui étaient en pleine maladie. De plus, nous nous rendîmes à une petite infirmerie de fortune où nous vîmes plusieurs malades.

La vaccination eut lieu selon la Méthode : c'est-à-dire que le cobaye fut sacrifié à 8 heures juste, et que la vaccination proprement dite commença à 10 h. 22 minutes; elle fut interrompue 20 minutes afin de regrouper des retardataires, mais toutes les opérations étaient entièrement terminées à 12 h. 19 minutes.

Nous avons en tout vacciné 850 personnes, se décomposant ainsi : 261 hommes, 414 femmes et 175 enfants.

A la suite de cette vaccination, aucune réaction fébrile notable à elle imputable ne fut remarquée.

Depuis elle également, sans que nous puissions nous attribuer tout le mérite de ce résultat, aucun cas nouveau de Typhus exanthématique ne fut signalé. Cette vaccination pratiquée dans une tribu qui, il y a peu d'années, était encore en dissidence, fut très favorablement accueillie,

Nous n'avions cependant pas vacciné toute la tribu, quelques sujets timorés ayant refusé catégoriquement; **Hors**, un mois après notre vaccination, apparut chez un de ces non-vaccinés un magnifique typhus historique qui demeura solitaire et comme une preuve manifeste de la réalité et de la solidité de notre vaccination.

CONCLUSIONS

L'interprétation des faits qui viennent d'être exposés permet de conclure que si les méthodes de vaccination, par vaccins tués peuvent être utiles appliquées aux médecins dont les risques de contamination sont médiocres, elles ne peuvent être employées lorsqu'il s'agit de protéger une grande collectivité dans des conditions difficiles qui ne sont plus des conditions idéales d'expériences.

Notre méthode, au contraire, qui a été à deux reprises appliquée à un nombre important d'individus demeurés dans d'assez grands dangers d'infection, s'est montrée toujours très efficace.

Elle présente également l'immense avantage de n'être plus une méthode qui doive être uniquement appliquée dans un laboratoire de recherches; elle peut être conduite à bien dans une infirmerie de campagne improvisée par des médecins non spécialisés.

Notre but sera donc atteint si, grâce à elle, le retour des épidémies en nappe que nous avons connues demeure impossible.

Vu : *Le Doyen,*
BALHAZARD.

Vu : *Le Président de Thèse,*

Brunet

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSON et GOLDBERGER. — On the infectivity of *Tabardillo* or mexican Typhus for monkeys and studies on its mode of transmission.

Pub. H. Rep., 1910, V. 25, p. 177.

ANDERSON et GOLDBERGER. — Natural and Induced Immunity to Typhus fever.

Jl. Infect. Dis., 1912, V. 2, p. 402.

ANDERSON et GOLDBERGER. — Studies on immunity and means of transmission of Typhus.

Hyg. Labor., 1912, p. 81.

ANIGSTEIN et AMZEL. — Studien fur Aetiologie des Fleckfieber.

Zbl. f. Bakt., 1930.

BABALIAN.

C. R. Soc. Biol., 1934.

BABLET. — Résultats des recherches poursuivies sur les Fièvres exanthématiques en Indochine depuis 1918.

Bull. Soc. Path. Exot., 1933, V. 26, p. 340.

BAEHR et PLOTZ. — Blood culture studies on Typhus exanthematic in *Serbia, Bulgaria, Russia*.

Jl. Infect. Dis., 1917, V. 20, p. 201.

BARYKIN et KRITSCH. — Microbien *Typhi Exanthematici*.

Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg., 1923, V. 27, p. 49.

BIRT. — Typhus fever.

Jl. Royal Army. Med. Corps., 1912, V. 19, n° 5, p. 521-529.

BLANC. — Recherches sur le Typhus exanthématique poursuivies au laboratoire de Nich d'avril à octobre 1915.

Bull. Soc. Path. exot., 1916, V. 9, p. 311.

BLANC et CAMINOPETROS. — Essais de vaccination contre le typhus exanthématique.

Arch. Institut Pasteur hellénique, 1924, p. 149.

- BLANC, NOURY, BALTAZARD, FISHER. — Sur la présence dans l'encéphale des rats de Casablanca d'un virus ayant les caractères du Typhus murin.
C. R. Soc. Biol., 1933, V. 113, p. 132.
- BOFINGER. — Aetiologische, klinische, medicinische, mikroskopische Beobachtungen bei einer Fleckfieberepidemie.
Zbl. f. Bakt., 1916, V. 78, p. 82.
- BORREL, CANTACUZÈNE, JONESCO, NASTA. — Sur un microbe capsulé trouvé chez le pou et l'homme atteint de Typhus. Culture du microbe.
C. R. Soc. Biol., 1919, V. 82, p. 501.
- BRUMPT. — Au sujet d'un parasite (*Rickettsia Prowazeki*) des poux de l'homme considéré à tort comme l'agent causal du Typhus exanthématique.
Bull. Soc. Path. exot., 1918, V. 11, p. 249.
- BRUMPT. — Le Typhus murin ou maladie de Brill est une infection endémique des rats de Paris.
Bull. Acad. Méd., 1932, V. 107, p. 356.
- BRUMPT. — Le Typhus des rats sauvages du nouveau et de l'ancien monde est-il identique au Typhus historique.
Bull. Acad. Méd., 1932, V. 107, p. 416.
- BRUYNOGHE et JADIN. — La présence du Typhus exanthématique dans le cerveau de rats du port d'Anvers.
C. R. Soc. Biol., 1933, V. 113, p. 399.
- BUSSIÈRE. — Note sur un essai de traitement du Typhus par l'injection extemporanée de sang de typhique en convalescence.
Bull. Soc. Path. exot., 1916, V. 9, p. 673.
- BUSTAMANTE. — El suero contra el Tifo como inmunizante.
Medicina Revista Americana, juillet 1934.
- CALDWELL. — The epidemic of Typhus exanthematic in the Balkans and in the prison camps of Europe.
Jl. Am. Med. Ass., 1916, V. 66, p. 326.
- CAMINOPETROS. — La réaction scrotale du cobaye provoquée par inoculation des tiques infectés avec le virus de la fièvre boutonneuse.
C. R. Soc. Biol., 1932, V. 11, p. 344.

- CAMPBELL. — Observations on « Typhus exanthematic » in Mexico.
Jl. of Med. research., 1910, V. 23, p. 71.
- CANET. — Contribution à l'étude de la vaccination dans les fièvres exanthématiques.
Thèse Paris 1934.
- CASCO.
Revista Medicina mexicana, 1932, V. 12, p. 332.
- CASTANEDA, ZINSSER. — Studies on Typhus fever. Studies of lice et bedbugs with mexican Typhus fever virus.
Jl. exp. Med., 1930, V. 52, p. 661.
- CEDER, DYER, RUMREICH, BADGER. — Typhus fever. Typhus virus in faeces of infected fleas.
Pub. H. Rep., 1931, V. 46, p. 3103.
- CHRZANOWSKI et MOSING. — Sur l'emploi des *Rickettsia* des croûtes de poux pour la vaccination contre le Typhus exanthématique.
Arch. Inst. Pasteur de Tunis, 1933, V. 22, p. 347.
- COMBIESCO et ANGELESCO. — Recherches expérimentales sur le Typhus exanthématique chez le chien.
C. R. Soc. Biol., 1933, V. 113, p. 497.
- COMBIESCO, BONCIU, STAMATESCO et COMBIESCO. — Sur la sensibilité du spermophile au Typhus exanthématique épidémique.
C. R. Soc. Biol., 1933, V. 3, p. 499.
- CONSEIL. — Le Typhus exanthématique en Tunisie.
Arch. Inst. Past. Tunis, 1907, V. 3, p. 146.
- CSERNEL. — Ueber die morphologie des Fleckfieberserregers.
Wiener. Kl. Wochensch., 1916, V. 29, p. 1643.
- CUSHING et CALDWELL. — Sporadic Typhus fever of Canada.
Med. Amer. Jl., 1931, V. 25, p. 49.
- DA ROCHA LIMA. — Beobachtung bei Flecktyphusläusen.
Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg., 1916, V. 20, p. 17.
- DA ROCHA LIMA. — Zur aetiologie des Fleckfiebers.
Deut. Med. Wochensch., 1916, V. 42, p. 1353.
- DA ROCHA LIMA. — Zur aetiologie des Fleckfiebers.
Berl. Klin. Wochensch., 1916, V. 53, p. 567.

- DA ROCHA LIMA. — Untersuchungen über Fleckfieber.
Münch. Med. Wochensch., 1916, V. 63, p. 1381.
- DA ROCHA LIMA. — Zum nachweis der *Rickettsia Prowazeki* bei Fleckfieberkranken.
Münch. Med. Wochensch., 1917, V. 64, p. 33.
- DA ROCHA LIMA. — Schutzimpfungsversuche gegen Fleckfieber.
Münch. Med. Wochensch., 1918, V. 65, p. 1454.
- DENTZER et OLITZKY. — Studies on immunity in Typhus exanthematic with reference to the antibodies in man and guinea-pigs demonstrable by « Döhle method ».
Jl. Infect. Dis., V. 20, p. 99.
- DETRÉ. — Über Flecktyphus.
Wiener. Kl. Wochensch., 1915, p. 1049.
- DOERR. — Das Flecktyphusvirus und seine immunisatorischen eigenschaften.
Zbl. f. Bakt., 1921, V. 85, p. 2.
- DOERR et PICK. — Experimentelle untersuchungen uber infektion und immunität bei Fleckfieber.
Wiener. Kl. Wochensch., 1918, V. 31, p. 829.
- DOERR et PICK. — Das Verhalten des Fleckfiebersvirus im organismus des Kaninchens.
Zeitschrift. f. Hyg. u. trop. Krankh., 1919, V. 89, p. 243.
- DOVE, SHELMINE. — Some observations on tropical rat mites and endemic Typhus.
Jl. Parasitology, 1932, V. 18, p. 159.
- DURAND. — Essais de sérothérapie curative du Typhus exanthématique par voie méningée.
C. R. Acad. Sci., 1932, V. 194, p. 1764.
- DURAND. — Étude expérimentale de quelques virus exanthématiques chez le chien.
Arch. Inst. Past. Tunis, 1933, V. 21, p. 484.
- DYER, CEDER, RUMREICH, BADGER. — Experimental transmission of endemic Typhus fever of the U. S. by the rat-flea.
Pub. H. Rep., 1931, V. 46, p. 2415.
- DYER, LILLIE, RUMREICH, BADGER. — Typhus exanthematic. The experimental transmission of endemic Typhus fever of the U. S. by the rat-flea.
Pub. H. Rep., 1931, V. 46, p. 2481.

- DYER, WORKMANN, BADGER, RUMREICH. — Typhus fever. The experimental transmission of endemic Typhus fever of the U. S. by the rat-flea.
Pub. H. Rep., 1932, V. 47, p. 931.
- DYER, WORKMANN, CEDER, BADGER, RUMREICH. — The multiplication of the virus of endemic Typhus in the rat-flea.
Pub. H. Rep., 1932, V. 47, p. 987.
- DYER, WORKMANN, RUMREICH, BADGER. — The preparation of a vaccine from fleas infected with endemic Typhus.
Pub. H. Rep., 1932, V. 47, p. 1329.
- DYER, BADGER, CEDER, WORKMANN. — Endemic Typhus fever of the U. S. History, epidemiology and mode of transmission.
Jl. Am. Med. Ass., 1932, V. 99, p. 795.
- EPSTEIN. — Beiträge zur kenntniss des *Rickettsia Prowazeki*.
Zbl. f. Bakt., 1922, V. 87, p. 553.
- EPSTEIN et MORAWETZ. — Ueber die Züchtung der spizifischen *Proteus X19* stämme bei Fleckfieber.
Münch. Med. Wochensch. 1917, V. 64, p. 1559.
- EPSTEIN et SILVERS. — Ueber den Lagenannter endemischen Flecktyphus der Moskauer Ratten.
Giorn. di Batt. e Imm., 1934, V. 12, p. 593.
- FIALHO. — Typhus exanthématique de Saô-Paulo.
Rev. Med. chirurg. do Brasil, 1932, V. 40, p. 183.
- FOULERTON. — On Typhus fever.
Jl. Roy. Army med. Corps, 1917, V. 29, p. 224.
- FRIEDBERGER et SCHIFF. — Zur Fleckfieber aetiologie.
Berl. Klin. Wochensch., 1921, p. 293.
- FUTAKI. — The cause of Typhus fever.
The New-East, 1917, p. 491.
- FUKUDA. — Zur kenntniss der Immunität bei experimentellem Fleckfieber.
Zbl. f. Bakt., 1929, V. 115, p. 83.
- FYGIN. — Contribution à l'étude de la forme filtrante de *Protéus OX19* dans le Typhus expérimental.
C. R. Soc. Biol., 1925, V. 93, p. 1386.

- GAJDOS et TCHANG. — Researches concerning Typhus in North-China.
Chinese Med. Jl., 1933, V. 48, p. 441.
- GALESESCO et STALINESCO. — Recherches bactériologiques faites à l'occasion de l'épidémie de Typhus exanthématique à Bucarest. *C. R. Soc. Biol.*, 1906, V. 41, p. 15.
- GAUTIER. — Rapport de la commission des épidémies en Grèce.
Grèce Médicale, 1924, V. 26, p. 1.
- GAVINO et GIRARD. — Nota preliminar sobre el Tifo exantematico experimental en los monos inferiores. Id. sobre ciertos cuerpos en contrados en la sangre de los individuos atacados de Tifo.
Publ. del Inst. bacter. National, 1910, Mexico.
- GAVINO et GIRARD. — Segunda nota sobre el Tifo exantematico en los monos inferiores « *Ateles vellerosus* ».
Publ. del Inst. bacter. nacional, 1910, Mexico.
- GAVINO et GIRARD. — Tercera nota sobre el Tifo exantematico en los monos inferiores.
Publ. del Inst. bact. nacional, 1910, Mexico.
- GAVINO et GIRARD. — Cinqua nota sobre el Tifo exantematico.
Publ. del Inst. bacter. nacional, 1911, Mexico.
- GOLDBERGER. — Typhus fever. A brief note on its prevention.
U. S. Pub. H. Rep., 1914, V. 29, p. 1068.
- GOLDENSTEIN. — Zur Bakteriologie des Flecktyphus.
Zbl. f. Bakt., 1916, V. 78, p. 82.
- GOMÉS. — Présence de *Rickellisia* dans l'endothélium et dans les parois des vaisseaux testiculo-scrotaux de cobayes infectés expérimentalement du Typhus exanthématique de São-Paulo.
C. R. Soc. Biol., 1932, V. 110, p. 134.
- GOTSCHLICH. — Ueber Prôtozoens befunde im Blute von Flecktyphuskranken.
Deut. Med. Wochensch., 1903, p. 329.
- GRUNFELD, SEREBRJANNA et NEUMANN.
Zbl. f. Bakt., 1933, p. 64 et p. 254.
- HAMDI. — Ueber die ergebnisse der immunisierungversuche gegen Flekfieber.
Zeitsch. f. Hyg.-u.-trop. Krankh., 1916, V. 92, p. 235.

HOSHIZAKI. — Experimental studies on the virus of Typhus fever.
Jl. orient. Med., 1929, V. 4, p. 136.

HEGLER et von PROWAZEK. — Untersuchungen über Fleckfieber.
Berl. Klin. Wochensch., 1913, V. 50, p. 2035.

HILGERMANN et ARNOLDI. — Behandlung und Schutzimpfung
bei Fleckfieber mittels vakzinierung mit *Proteus X19*.
Deut. Med. Wochensch., 1917, V. 43, p. 1582.

JELIN et GROSSMANN.
Arch. f. Hyg.-u-Trop. Krankh., 1933, V. 37, p. 346.

JORGE. — La famille Typho-exanthématique.
Bull. off. inter. Hyg. publique, 1933, V. 25, p. 289.

KEMP. — Active immunity to endemic Typhus fever as produced
by formalized infected vaginales of guinea-frigs.
Proc. Soc. experim. biol. and med., 1932, V. 29, p. 353.

KEMP. — Typhus fever. Some notes on the cultivation of the
virus and on active immunisation.
Amer. Jl. Trop. Med., 1933, V. 13, p. 191.

KLIGER et OLITZKY. — Immunisierungversuche gegen Fleck-
fieber mit Meerschweinchenhirnvirus nach verschiedenen
behandlungsweisen.
Zeitschr. f. Immunit., 1932, V. 66, p. 355.

KLONDITZKY. — Beobachtungen über Flecktyphus in Astrakan
in den Jahren 1907-09.
Zbl. f. Bakt., V. 5, p. 338.

KODAMA. — On the classification of Typhus in its épidémiolo-
gical, clinical and aetiological observations.
Kitasato Arch. Expérim., 1932, V. 9, p. 357.

KODAMA et KONO. — Studies on expérimental transmission of
the virus of eruptive fever and Typhus by several blood
suckinginsects.
Kitasato Arch. Expérim. Med., 1933, V. 10, p. 99.

KOUWENAAR, SNIDJERS et WOLFF. — Anderzoeckingen over mit-
jekoorts (mit fever).
Neder. Tijdschr. v. geneesk., 1932, V. 76, p. 4640.

KRAUS. — Zur frage der immunität bei expérimentellem Fleck-
typhus der meerschweinchen.
Zeitsch f. Immunitäts., 1924, V. 40, p. 316.

KRITSCH. — Utilisation des milieux spécifiques pour la recherche des microbes pathogènes. Recherches sur le Typhus exanthématique.

C. R. Soc. Biol. 1925, V. 92, p. 423.

KRITSCHIEWSKI et SOLOWIOW. — Das Flecktyphus bei den wilden ratten in Moskau.

Zbl. f. Bakt. 1934, V. 131, p. 232.

KRUCZINSKI. — *Bacterium Proleus X19* in der Kleiderlaus.

Arch. f. Protist. Krankh., 1918, V. 38, p. 376.

KUHN. — Fragen der Paragglutination.

Zbl. F. Bakt., 1917, V. 80, p. 107.

KUTEISCHIKOW, DOSSER, BERNHOFF. — Der experimentelle symptomtose Flecktyphus beim gesunden und unempfindlichen menschen.

Zbl. f. Bakt., 1933, V. 129, p. 263.

LAIGRET et JADIN. — Sensibilité de la souris blanche aux virus typhiques. Passages et conservation du virus dans le cerveau des souris.

Arch. Inst. Past. Tunis, 1933, V. 21, p. 381.

LAWTON et MURRAY. — Endemic Typhus (Brill's disease).

Med. Jl. Australia, 1933, V. 1, p. 773.

LE CHUITON et MOUREAU. — Présence d'un virus du Typhus murin chez les rats de Bordeaux.

C. R. Soc. Biol., 1932, V. III, p. 167.

LE CHUITON et MOUREAU. — De la nécessité d'une observation prolongée pour affirmer le Typhus murin.

C. R. Soc. Biol., 1933, V. 112, p. 1378.

LEGRAIN et TREILLE. — Le Typhus exanthématique.

Brochure 1911, chez Maloine.

LÉPINE. — Existence en Grèce d'une forme endémique du Typhus exanthématique. Rôle du rat et des puces comme réservoir et vecteurs de cette affection.

Bull. Acad. Méd., 1932, V. 107, p. 495.

LÉPINE. — Présence du virus du Typhus murin dans l'encéphale des rats capturés à Beyrouth.

C. R. Soc. Biol., 1932, V. 109, p. 1072.

- LÉPINE. — Sur la conservation des Typhus exanthématiques chez les rats et la souris.
C. R. Soc. Biol., 1932, V. 110, p. 422.
- LÉPINE. — Résultats éloignés de l'immunité croisée des cobayes aux diverses souches de Typhus exanthématique humain et murin.
C. R. Soc. Biol., 1932, V. 111, p. 931.
- LÉPINE et CAMINOPETROS. — Action sur le virus exanthématique des rats d'Athènes du sérum de malades guéris du Typhus exanthématique et de la fièvre boutonneuse.
C. R. Acad. Sci., 1932, V. 194, p. 1277.
- LÉPINE, CAMINOPETROS, PANGALOS. — Présence du virus du Typhus murin chez les puces des rats d'Athènes et du Pirée.
C. R. Soc. Biol., 1932, V. 109, p. 710.
- LEWASCHEW.
Russky wratch, 1893.
- LICHUNG YU. — Das wesen des Flecktyphusvirus im kleiderlauskörper.
Zbl. f. Bakt., 1931, V. 121, p. 304.
- LICHUNG YU. — Untersuchungen zur Kultivierung des Fleckfiebererreger.
Zbl. f. Bakt., 1932, V. 124, p. 181.
- LIMA. — Bacillo *Proteus XL* et Tifo exantematico de São-Paulo.
Brasil Medico, 1933, V. 47, p. 64.
- LIPSCHUETZ. — Klinische und mikroskopische untersuchungen über Fleckfieber.
Wiener Kl., Wochensch., 1916, V. 29, p. 549.
- LOPEZ VALLEJO. — « Las inclusiones leucocitarias de Döhle » en el Tifo exantematico.
Boletín de la direccion des estudios biologicos, 1917, V. 2, p. 92.
- MAC COY et NEILL. — Immunization against typhus exanthematic. A report of an unsuccessfull attempt to immunize monkeys against Typhus infection by cultures of *Typhi exanthematici* (Plotz).
Pub. H. Rep., 1917, V. 32, p. 841.

- MARCANDIER et PIROT. — Présence d'un virus voisin de celui du Typhus exanthématique chez les rats des navires de Toulon.
C. R. Acad. Sci., 1932, V. 194, p. 399.
- MARCANDIER et PIROT. — Transmission de l'homme au cobaye après passage par le rat du virus toulonnais.
C. R. Acad. Sci., 1932, V. 194, p. 1693.
- MARCANDIER et PIROT. — Fréquence du virus du Typhus murin dans l'encéphale des rats des navires de guerre à Toulon.
Bull. Soc. Path. Exot., 1932, V. 25, p. 673.
- MARCANDIER et PIROT. — Typhus murin et Sodoku chez le cobaye infecté expérimentalement.
Bull. Soc. Path. Exot., 1933, V. 26, p. 32.
- MARCANDIER et PIROT. — Acquisitions nouvelles et récentes dans l'étude épidémiologique et expérimentale du Typhus murin à Toulon.
Bull. Soc. Path. Exot., 1933, V. 26, p. 349.
- MARÇON et AUDOYE. — Au sujet de quelques cas de Typhus endémique observés à bord du cuirassé *Paris*.
Bull. Soc. Path. Exot., 1932, V. 25, p. 390.
- MARTINI. — Das Fleckfieber der Kinder.
Deut. Med. Wochensch., 1918, V. 6, p. 156.
- MEGAW. — A note on Pr. NICOLLE's views on the Typhus and Relapsing fever.
Indian Med Gaz., 1933, V. 68, p. 462.
- MODINOS. — Un vaccin contre le Typhus exanthématique.
Jl. of Egypt. Med. Assoc., 1929, V. 12, p. 236.
- MOOSER, CASTENADA, ZINSSER. — Rats as carriers of Mexican Typhus fever.
Jl. Am. Med. Ass., 1931, V. 97, p. 231.
- MOELLERS et WOLFF. — Die bisher mit der Fleckfieber Schutzimpfungen gemachten erfahrungen.
Deut. Med. Wochensch., 1918, V. 44, p. 676.
- MOELLERS et WOLFF. — Experimentelle fleckfieberuntersuchungen.
Deut. Med. Wochensch., 1919, V. 45, p. 349.
- MONTEIRO. — Typhus exanthématique de São-Paulo. *Rickettsia brasiliensis*.
Brasil Médico, 1932, V. 46, p. 385.

MOOSER. — Ein Beitrage zur aetiologie des mexicanischen fleck-fieber.

Arch. f. Sch.-u-Trop., 1928, V. 32, p. 261.

MOOSER. — Essai sur l'histoire naturelle du Typhus exanthématique.

Arch. Inst. Past. Tunis, 1932, V. 21, p. 1.

MULLER. — Bakteriologische untersuchungen bei flecktyphus.

Arch. f. Hyg., 1914, V. 81, p. 307.

NAGAYO, TAMIYA, MITAMIRA, HAZATO. — Sur le virus du typhus exanthématique.

Bull. off. int. Hyg. Pub., 1931, V. 23, p. 1415.

NEILL. — Experimental Typhus exanthematic in Guinea-pigs. A description of a scrotal lésion in guinea-pigs infected with mexican Typhus.

Pub. H. Rep., 1917, V. 32, p. 1105

NETTER. — Existence sur le littoral méditerranéen en dehors d'une fièvre boutonneuse transmise par la tique, d'un Typhus endémique bénin (maladie de Brill) transmis par un arthropode du rat (*leognathus bacoli*).

Bull. Acad. Méd., 1931, V. 105, p. 1017.

NETTER. — Le Typhus endémique de l'homme et du rat dans la région parisienne et l'intervention de *Xénopsylla Chéopis*. Développement et localisation des *Rickeltsia Prowazeki* dans le corps des puces. Présence du virus dans leur tube digestif. Si le rôle des rats dans la conservation du virus est établi, le pou conserve le rôle primordial dans la transmission et la lutte contre ce parasite demeure la base de la prophylaxie du Typhus.

Bull. Acad. Méd., 1932, V. 107, p. 408.

NETTER et BLAIZOT. — Note sur quelques cas de Typhus exanthématique à Paris. Difficulté du diagnostic pour un médecin non prévenu. Efficacité des mesures préventives. Existence d'un Typhus endémique bénin.

Bull. Acad. Méd., 1918, V. 79, p. 90.

NETTER et BLAIZOT. — Identifications des virus exanthématiques parisiens et africains au moyen des immunisations croisées. Épidémie qui semble due à un virus atténué comme la maladie de Brill. Immunité croisée.

C. R. Soc. Biol., 1918, V. 84, p. 265.

NEUKIRCH. — Ueber versuche prophylaktische Impfung gegen Fleckfieber.

Med. Klin., 1917, V. II, p. 300.

C. NICOLLE. — Reproduction expérimentale du Typhus exanthématique chez le singe.

C. R. Acad. Sci., 1909, V. 149, p. 157.

C. NICOLLE. — Recherche expérimentale sur le Typhus exanthématique à l'Institut Pasteur de Tunis pendant l'année 1909.

Ann. Inst. Pasteur, 1910, V. 24, p. 243.

NICOLLE. — Recherches expérimentales sur le Typhus exanthématique.

Arch. Inst. Pasteur de Tunis, 1911, V. 1, p. 1.

NICOLLE. — Recherches expérimentales sur le Typhus exanthématique entreprises à l'Institut Pasteur de Tunis pendant l'année 1910.

Ann. Inst. Pasteur, 1911, V. 25, p. 1.

NICOLLE. — Quelques points concernant le Typhus exanthématique.

Bull. Soc. Path. Exot., 1915, V. 8, p. 160.

C. NICOLLE. — Identité des virus africain et balkanique.

Bull. Soc. Path. Exot., 1916, V. 9, p. 402.

NICOLLE. — Quelques faits ou observations d'ordre expérimental relatifs au Typhus exanthématique, en particulier sur l'entretien du virus par passage. Passage de deux ans et 68 cobayes.

Bull. Soc. Path. Exot., 1916, V. 9, p. 487.

NICOLLE. — Essai de vaccination préventive dans le Typhus exanthématique.

C. R. Acad. Sci., 1916, V. 163, p. 38.

NICOLLE. — 100 passages successifs du virus expérimental par cobayes.

Bull. Soc. Path. Exot., 1917, V. 10, p. 526.

NICOLLE. — Contribution à la connaissance des affections inapparentes (exemple tiré de l'étude expérimentale du Typhus exanthématique).

C. R. Acad. Sci., 1924, V. 179, p. 375.

NICOLLE. — A propos du mémoire de Ramsnine sur le Typhus exanthématique inapparent chez l'homme.

Arch. Institut Pasteur de Tunis, 1929, V. 18, p. 255.

NICOLLE. — Sur l'intérêt d'une étude expérimentale du virus exanthématique des vallées andines.

Arch. Inst. Past. Tunis, 1931, V. 20, p. 324.

NICOLLE. — Sur une menace constante d'erreurs dans l'étude comparative des virus des fièvres exanthématiques. Portée critique de cette erreur.

Arch. Inst. Pasteur de Tunis, 1932, V. 21, p. 20.

NICOLLE. — Entretien du virus du Typhus historique par passages sur rats.

Arch. Institut Pasteur de Tunis, 1933, V. 21, p. 349.

NICOLLE. — Entretien du virus du Typhus historique par passage de plèvre à plèvre chez le cobaye.

Arch. Inst. Pasteur de Tunis, 1933, V. 21, p. 398.

NICOLLE. — Unité ou pluralité des Typhus.

Bull. Soc. Path. Exot., 1933, V. 26, p. 316.

NICOLLE. — Origine commune des Typhus et des autres fièvres exanthématiques. Leur individualité présente.

Arch. Institut Pasteur de Tunis, 1933, V. 21, p. 32.

NICOLLE et BLAIZOT. — Nouvelles recherches sur le Typhus exanthématique (conservation et siège du virus). Typhus du lapin.

C. R. Acad. Sci., 1915, V. 161, p. 646.

NICOLLE et BLAIZOT. — Recherches expérimentales sur le Typhus exanthématique pratiquées à l'Institut Pasteur de Tunis pendant l'année 1915. Essais de vaccination préventive.

Arch. Inst. Past. Tunis, 1916, V. 9, p. 127.

NICOLLE et BLAIZOT. — Sur la préparation d'un sérum anti-typhique expérimental et ses premières applications au traitement du Typhus de l'homme.

C. R. Acad. Sci., 1916, V. 162, p. 526.

NICOLLE, BLANC et CONSEIL. — Nouvelles recherches expérimentales sur le Typhus exanthématique pratiquées à l'Institut Pasteur de Tunis pendant l'année 1914.

Arch. Inst. Pasteur de Tunis, 1914, V. 9, p. 84.

NICOLLE, BLANC et CONSEIL. — Quelques points de l'étude expérimentale du Typhus exanthématique.

C. R. Acad. Sci., 1914, V. 159, p. 661.

C. NICOLLE, COMTE et CONSEIL. — Transmission expérimentale du Typhus exanthématique par le pou du corps.

C. R. Acad. Sci., 1909, V. 149, p. 486.

NICOLLE, CONOR et CONSEIL. — Sur quelques propriétés du virus exanthématique.

C. R. Acad. Sci., 1910, V. 151, p. 685.

NICOLLE, CONOR et CONSEIL. — Sur la nature et le siège de l'agent pathogène du Typhus exanthématique.

C. R. Acad. Sci., 1911, V. 153, p. 578.

NICOLLE et CONSEIL. — Reproduction expérimentale du Typhus exanthématique chez le macaque par inoculation directe du virus humain.

C. R. Acad. Sci., 1910, V. 150, p. 258.

NICOLLE et CONSEIL. — Données expérimentales nouvelles sur le Typhus exanthématique.

C. R. Acad. Sci., 1910, V. 151, p. 454.

NICOLLE et CONSEIL. — Propriétés du sérum de convalescents et des animaux guéris du Typhus exanthématique.

C. R. Acad. Sci., 1910, V. 151, p. 598.

NICOLLE, CONSEIL et CONOR. — Le Typhus expérimental du cobaye.

C. R. Acad. Sci., 1911, V. 152, p. 1632.

NICOLLE, CONSEIL et CONOR. — Recherches expérimentales sur le Typhus exanthématique entreprises à l'Institut Pasteur de Tunis pendant l'année 1911.

Ann. Inst. Pasteur, 1912, V. 26, p. 250.

NICOLLE et LAIGRET. — L'épreuve des immunités croisées dans les différents Typhus (avec quelques considérations sur le mauvais emploi que l'on fait parfois de cette méthode).

Arch. Inst. Pasteur de Tunis, 1932, V. 21, p. 251.

NICOLLE et LAIGRET. — A propos de la bactérie habituée à la vaginale des cobayes et des rats.

Arch. Institut Pasteur de Tunis, 1932, V. 21, p. 271.

- NICOLLE et LAIGRET. — Présence d'une bactérie analogue aux *Rickettsia* dans la tunique vaginale des cobayes et des rats inoculés par voie intra-péritonéale avec des produits non virulents.
C. R. Acad. Sci., 1932, V. 194, p. 804.
- NICOLLE et LAIGRET. — Conservation des virus typhiques dans le cerveau des rats et des cobayes inoculés avec ces virus.
Arch. Inst. Pasteur de Tunis, 1933, V. 31, p. 357.
- NICOLLE et LAIGRET. — Extension du pouvoir immunisant des virus exanthématiques par association de deux virus d'origine différente.
C. R. Acad. Sci., 1933, V. 196, p. 587.
- NICOLLE et LAIGRET. — Conservation des divers virus typhiques dans le cerveau des rats et des cobayes infectés.
C. R. Acad. Sci., 1933, V. 196, p. 733.
- NICOLLE, LAIGRET, GIROUD. — Passage des virus des fièvres exanthématiques par la voie digestive chez le rat.
C. R. Acad. Sci., 1933, V. 196, p. 225.
- NICOLLE, LAIGRET, MARCANDIER, PIROT. — Le rat réactif des Typhus endémiques bénins. Longue conservation de leur virus chez le rat.
C. R. Acad. Sci., 1932, V. 194, p. 1704.
- NICOLLE et SPARROW. — Application au cobaye et à l'homme de la méthode de vaccination contre le Typhus exanthématique par l'emploi d'intestins phéniqués de poux (Méthode de Weigl).
Arch. Inst. Pasteur de Tunis, 1932, V. 21, p. 25.
- NICOLLE et SPARROW. — Existence du virus typhique chez les rats de Tunis.
C. R. Acad. Sci., 1934, V. 198, p. 1334.
- NOELLER. — Beitrage zur Flecktyphusbeträgung durch läuse.
Berl. Klin. Wochensch., V. 53, p. 778.
- OLITZKY. — Immunologic studies in *Typhus exanthematicus*.
Jl. Immun., 1917, V 2, p. 363.
- OLITZKY. — The non filtrability of Typhus fever virus.
Jl. Infect. Dis., 1917, V. 20, p. 349.
- OLITZKY, DENZER, HUSK. — The etiology of Typhus exanthematic in Mexico.
Jl. Infect. Dis., 1916, V. 19, p. 811.

- OLITZKY, DENZER, HUSK. — The etiology of Typhus fever in Mexico.
Jl. Am. Med. Ass., 1916, V. 66, p. 1692.
- OLITZKY, DENZER, HUSK. — The isolation of *B. Typhi exanthematici* from the body louse.
Jl. Am. Med. Ass., 1917, V. 68, p. 1165.
- OTTO et DIETRICH. — Beiträge zur *Rickettsien* frage.
Deut. med. Wochensch., 1917, V. 43, p. 577.
- OTTO et MUNTER. — Beiträge zur immunität beim experimentellen fleckfieber des Meerschweinchen.
Bbl. f. Bakt., 1925, V. 104, p. 408.
- OTTO et ROTHACKER. — Zur Fleckfieberschutzimpfung.
Deut. Med. Wochensch., 1919, V. 45, p. 57.
- PANAYOTATOU. — Les rats et les puces réservoirs et vecteurs du Typhus exanthématique à Alexandrie.
C. R. Soc. Biol., 1932, V. 111, p. 496.
- PANETH. — Züchtung des *B. Typhi exanthematici* nach PLOTZ OLITZKI BAEHR.
Med. Klin., 1916, p. 647.
- PARADA et VARELA. — Contribution experimentale al estudio de la vacuna contra el tifo exantematico.
Bol. Inst. Hyg. del dep. Salubr. Publ., 1932, V. 2, p. 6.
- PENFOLD. — Etiology of Typhus.
Trans. Soc. Trop. Med. Hyg., 1916, V. 9, p. 105.
- PIGNET. — Essais d'inoculation du Typhus exanthématique aux petits animaux de laboratoire.
Bull. Soc. Path. Exot., 1909, V. 2, p. 564.
- PINKERTON et MAXCY. — Pathological study of a case of endemic Typhus in *Virginia* with demonstration of *Rickettsia*.
Am. Jl. Pathol., 1931, V. 7, p. 95.
- PLOTZ. — L'étiologie du Typhus. Notes préliminaires.
Presse médicale, 1914, p. 411.
- PLOTZ, OLITZKY, BAEHR. — The etiology of Typhus exanthematic.
Jl. Infect. Dis., 1915, V. 17, p. 1.
- PLOTZ, OLITZKY, BAEHR. — Studies in prophylactic immunization with *B. Typhi exanthematici*.
Jl. Am. Med. Ass., 1916, V. 67, p. 1597.

- POTEL. — Observations cliniques et étiologiques sur les cas de Typhus soignés à l'hôpital permanent de la Marine de Sidi-Abdallah. Action de sérum antityphique.
Arch. Med et Pharm. nav., 1917, V. 103, p. 440.
- POPOFF. — Ueber den *B. Typhi exanthematici* (Plotz).
Deut. Med. Wochensch., 1916, V. 42, p. 471.
- PREVITERA. — Ricerche sperimentali in alcuni cas; di tifo exantematico benigno endemico in Catania.
Rev. de Igiene, 1934.
- PRZYGODE. — Bakterielle befunde im blute von fleckfieberkranken.
Deut. Med. Wochensch., 1917, V. 43, p. 234.
- PYPER et M. DAU. — Cross-immunity between south african Typhus and Tick-bite fever.
- QUERANGAL DES ESSARTS. — Présence du virus exanthématique sur les rats d'un navire de guerre du port de Brest.
Bull. Soc. Path. Exot., 1932, V. 25, p. 283.
- RABINOVITCH. — Zur aetiologie des Flecktyphus.
Arch. f. Hyg., V. 71, p. 331.
- RABINOVITCH. — Ueber den Flecktyphuserreger.
Munch. Med. Wochensch., 1913, V. 60, p. 2451.
- RABINOVITCH. — Le Typhus expérimental du cobaye et la vaccination contre lui.
Zbl. f. Bakt., V. 47, 1915.
- RAMSINE. — Sur l'existence de la forme inapparente du Typhus exanthématique chez l'homme.
Arch. Inst. Pasteur de Tunis, 1929, V. 18, p. 247.
- RAYNAL. — Le Typhus exanthématique guatémaltique doit être identifié au Typhus exanthématique mexicain.
Bull. Soc. Path. Exot., 1932, V. 25, p. 49.
- RICKETTS et WILDER. — The relation of Typhus fever to Rocky Mountain spotted fever.
Arc. of. inter. Med., 1910, V. 5, p. 361.
- RICKETTS et WILDER. — The Typhus fever of Mexico. Preliminary observations.
Jl. Am. Med. Ass., 1910, p. 463.

- RICKETTS et WILDER. — The transmission of the Typhus exanthematic of Mexico by the mean of the louse.
Jl. Am. Med. Ass., 1910, p. 1304.
- ROCHAIN, SEDAILLON, COUTURE. — Au sujet du rat réservoir d'un virus de Typhus à Lyon.
C. R. Soc. Biol., 1932, V. 111, p. 430.
- ROESLER. — Die autoserumtherapie bei Flecktyphus.
Wiener Klin. Wochens., 1916, V. 29, p. 356.
- ROSENBERG. — Ueber die technik der Herstellung des schutzimpfung gegen Flecktyphus nach ROCHA LIMA in der modifikation und praktik von WEIGL.
Arch. f. Schiff. und trop. Hyg., 1922, V. 26, p. 129.
- RUSS et KIRSCHNER. — Studien über Flecktyphus virus.
Zeitschr. f. Hyg., 1921, V. 92, p. 38.
- SAVINI. — Essais de vaccinothérapie préventive dans le Typhus exanthématique, la scarlatine et la rougeole.
C. R. Soc. Biol., 1923, V. 89, p. 694.
- SEFERBEKETTIN.
Bull. Soc. Path. Exot., 1934.
- SERGEANT, FOLEY, VIALATE. — Sur des formes microbiennes abondantes dans le corps de poux infectés par le Typhus exanthématique et toujours absentes dans les poux témoins non typhiques.
C. R. Soc. Biol., 1914, V. 77, p. 101.
- SPARROW. — Étude expérimentale sur le Typhus exanthématique. Procédé efficace d'immunisation par le virus vivant.
C. R. Soc. Biol., 1924, V. 91, p. 1342.
- STEMPELL. — Ueber einen als Erreger des flecktyphus Verdächtigen parasiten des Kleiderlaus.
Deut. Med. Wochens., 1916, V. p. 439.
- STEMPELL. — Ueber leukozyteneinschlüsse bei flecktyphus.
Deut. Med. Wochens., 1916, p. 509.
- TAGAMI. — The resemblance of the so-called Typhus Manchurien to the mexican Typhus reported by Dr. MOOSER and also to the Brills disease by its clinical symptoms further on the *Rickettsia Prowazeki* body, in the cells of the *Tunica vagina's Testes*.
Sci. I. K. wai. med. Jl., 1931, V. 50, p. 1.

- TOEFFER et SCHUESSLER. — Zur aetiologie des Fleckfiebers.
Deut. Med. Wochensch., 1916, V. 42, p. 1157.
- TOOMEY. — The Typhus spotted fever group.
Ann. Intern. Med., 1932, V. 6, p. 542.
- TOULLEC. — Essai nosographique des fièvres Typho-exanthématiques.
Bull. Soc. path. exot., 1930, V. 23, p. 152.
- TOUKING. — Preliminary observations on the aetiologie of Kenya Typhus.
East afric med., 1932, V. 9, p. 152.
- TZEKHNOWITZER und PALANT. — Die Neurovakzine bei Flecktyphus im experiment.
Zbl. f. Bakt., 1933, V. 129, p. 69.
- VARELA, PARADA, RAMOS. — Active immunisation against tunisian Typhus fever with Mexican Typhus vaccine.
Proc. Soc. Experim. Biol. Med., 1932, V. 30, p. 206.
- VENEMA. — Bedanken zur bekainpfung durch medere liere übertragener Krankheiten.
Münch. Med. Wochensch., 1917, V. 64, p. 1230.
- VAN HOOJENHUIJZE. — Zur aetiologiē des Fleckfiebers.
Zbl. f. Bakt., 1918, V. 82, p. 258.
- WALTER, SWEENEY. — Some infections simulatimg experimental Typhus in the Guinea-pig.
1932, V. 12, p. 217.
- WEIGL. — Badama nad *Rickettsia Prowarezki*.
Przeglad Epidemiol., 1929, V. 1, p. 4.
- WEIGL. — Ueber das Wesen und die forme des Fleckfiebererregers.
Bull. Acad. Polon. Sci. et Lettres, 1930, p. 1.
- WEIGL. — Die methoden der Aktiven Fleckfieber immunizierung.
Bull. Acad. Polon. Sci. et Let., 1930, p. 25.
- WEIL-FÉLIX. — Untersuchengen uber die gewöhnlichen *Proleus* Stämme und ihre beziehungen zu dem X stämmen.
Wiener, Klin. Wochensch., 1918, V. 81, p. 637.
- WICHT. — Endemic Typhus in Capetown.
South. Afric. Med. Jl., 1932, V. 6, p. 443.
- WILSON. — The etiology of Typhus fever.
Jl. of Hyg., 1910, V. 10, p. 155.

- WOLBACH. — The *Rickettsia* and their relationship to disease.
Jl. Am. Med. Ass., 1925, V. 84, p. 723.
- WOLFF et KOUWENAAR. — Onderzoekingen over mijtekoorts
(mite fever).
1933, V. 77, p. 269.
- YERSIN et VASSAL. — Une maladie rappelant le Typhus exanthématique observée en Indo-chine.
Bull. Soc. Path. exot., 1908, V. 1, p. 156.
- ZEISS. — Zur aetiologie des Fleckfiebers.
Deut. Med. Wochensch., 1917, V. 43, p. 1227.
- ZINSSER et CASTANEDA. — A note on improvement in the method of vaccine production with *Rickettsia* of Mexican Typhus fever.
Jl. of Immun., 1931, V. 21, p. 403.
- ZINSSER et CASTANEDA. — Studies on Typhus fever. Active immunisation against Typhus-fever with formanilized virus.
Jl., exp. Med., 1931, V. 53, p. 325.
- ZINSSER, CASTANEDA, SEASTONE. — Studies on Typhus fever. Reduction of resistance by diet deficiency.
Jl. exp. Med., 1931, V. 53, p. 333.
- ZINSSER et CASTANEDA. — Studies on Typhus fever. Active immunization against Mexican Typhus fever with dead virus.
Jl., exp. Med., 1931, V. 53, p. 493.
- ZINSSER et CASTANEDA. — Studies on Typhus fever. Further experiments on active immunization against Typhus-fever with killed *Rickettsia*. A report on the properties of the serum of a monkey immunized with killed formalinized *Rickettsia*.
Jl. exp. med., 1933, V. 57, p. 381.
- ZINSSER et CASTANEDA. — Studies on Typhus fever. On the serum reactions of Mexican and European Typhus *Rickettsia*.
Jl. exp. Med., 1932, V. 56, p. 455.
- ZINSSER et CASTANEDA. — Active and passive immunization in Typhus fever.
Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 1934, V. 20, p. 9.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
INTRODUCTION.	5

PREMIÈRE PARTIE

L'Immunité	7
L'Immunité et les méthodes de vaccination chez les ani- maux.	11
Vaccination humaine	17
Vaccins tués.	21
Vaccins mixtes, vaccins sérums	29
Immunité passive	33
Vaccin vivant.	35
Maladie inapparente	44

DEUXIÈME PARTIE

Vaccination par virus vivant bilié	45
Le Typhus murin	46
Le Typhus murin chez les animaux.	49
Immunités croisées.	53
Le Typhus murin chez l'homme.	59
Biliation du virus et expérience de vaccination.	69
Immunité chez l'homme, consécutive à une atteinte de Typhus murin.	75
Tableaux d'inoculation de différents virus typhiques.	93
Vaccination contre le Typhus murin et contre le Typhus historique au moyen de virus murin de CASABLANCA bilié.	89
Tableaux de vaccination	93
Technique de la vaccination.	99
Première grande expérience de vaccination : L'Adir	105
Deuxième grande expérience de vaccination : Ouezzane	109
Conclusions	111
Bibliographie.	113

